Aus dem Hygiene-Institut der Universität Zürich.
(Direktor: Prof. Dr. W. Silberschmidt.)

Theorie und praktische Bedeutung der Wassermann-Reaktion

Habilitationsschrift

zur

Erlangung der venia legendi der hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Zürich

vorgelegt von

Dr. med. W. von Gonzenbach
aus St. Gallen

BASEL
Schweighauserische Buchdruckerei
1915

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507221_0051

Aus dem Hygiene-Institut der Universität Zürich.
(Direktor: Prof. Dr. W. Silberschmidt.)

Theorie und praktische Bedeutung der Wassermann-Reaktion

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

Habilitationsschrift

zur

Erlangung der venia legendi der hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Zürich

vorgelegt von

Dr. med. W. von Gonzenbach
aus St. Gallen

BASEL
Schweighauserische Buchdruckerei
1915

I. Teil.

Wesen der Wassermann-Reaktion.

Das Phänomen der *Komplementbindungsreaktion* von *Bordet* und *Gengou* beruht darauf, daß in Gegenwart von spezifisch aufeinander eingestelltem *Antigen* und *Antikörper Komplement* verbraucht oder vielmehr unwirksam gemacht wird. Die Methode der Komplementbindung fand zu diagnostischen Zwecken bei verschiedenen bakteriellen Infektionskrankheiten praktische Anwendung.

Für die *Serodiagnose der Lues* arbeiteten *Wassermann, Neißer* und *Bruck* eine Methode aus, die von den Prinzipien des *Bordet-Gengou*'schen Phänomens ihren Ausgangspunkt nahm. Als Antigen verwendeten diese Autoren, da damals noch keine Reinkulturen der Spirochäta pallida zur Verfügung standen, wäßrige Extrakte aus der Leber von kongenital syphilitischen Föten, die meist massenhaft Spirochäten enthält. Die ersten Versuche machten sie an mit Lues infizierten Affen, bald aber auch mit dem Serum von an manifester Lues leidenden Menschen oder mit Liquor cerebrospinalis von Paralytikern. Sie erhielten hierbei bei einem großen Prozentsatz Komplementbindung, während Bindung ausblieb bei Kontrollversuchen mit Normalserum und spezifischem Extrakt oder Syphilisserum und wäßrigem Extrakt aus nicht luetischen Lebern. Die Reaktion wurde dann an einem größeren Krankenmaterial auf ihre praktische Verwertbarkeit für die Luesdiagnose geprüft und mit der weiteren Ausarbeitung der Technik der Extraktbereitung, der Dosierung der einzelnen Komponenten u. s. f., gewann die Reaktion immer mehr an Zuverlässigkeit. Sie hat als *Wassermann*sche *Reaktion* rasch allgemeine Verbreitung gefunden und ist heute nach wenigen Jahren ein unentbehrliches Hilfsmittel medizinischer Wissenschaft und Praxis geworden.

Gleich von Anfang an machten sich Tatsachen geltend, die der Auffassung, als handle es sich hier um *spezifische Vorgänge* im Sinne der Antigen-Antikörper-Reaktion nach *Bordet* und *Gengou*, widersprachen. Es gelang *(Michaelis)* mit wäßrigen Extrakten aus normaler Leber mit Luesserum ebenfalls Komplementbindung zu erzielen, wenn die Extraktdosis entsprechend erhöht wurde. *Damit war erwiesen, daß die wirksamen Stoffe in den Extrakten nicht den Spirochäten selbst entstammen konnten.* Von einer Spezifität der *Wassermann*'schen Reaktion in dem Sinne, daß es sich allein um Antikörper gegen die Eigenstoffe des Krankheitserregers selbst handle, konnte nicht mehr gesprochen werden. Ein weiteres Argument gegen die direkte Antigenbedeutung der Spirochäten ist der

Umstand, daß Extrakte aus Lungen kongenital syphilitischer Föten, die doch ebenfalls massenhaft Spirochäten enthalten, keine oder nur schwache Komplementbindungsreaktion geben. Die weiteren Forschungen nach der Natur des Antigens ergaben, daß sich durch Extraktion mit Alkohol aus luetischen, aber auch aus normalen Organen, *(Landsteiner, Müller* und *Poetzel)* zur Wassermann-Reaktion brauchbare Extrakte gewinnen lassen, wodurch die Lipoidnatur des Antigens erwiesen war. Daß in der Tat Lipoide mit Luesserum Komplement binden, zeigt sich ferner aus den Untersuchungen von *Porges* und *Meier,* die mit Lecithin, wenn auch nicht in so hohem Prozentsatz, wie mit den Organextrakten, positive Reaktion erzielten. Aehnliche Resultate erreichte man mit anderen Lipoiden: glycocholsaurem Natrium, ölsaurem Natrium, Cholesterin, Vaselin u. s. f. (*Sachs* und *Altmann, Levaditi* und *Yamanouchi, Elias, Neugebauer, Porges* und *Salomon*). Die Rolle, die die Lipoide bei der Wassermann-Reaktion spielen, wird weiter dadurch beleuchtet, daß es *Sachs* gelang, durch Zusatz von Cholesterin die Wirksamkeit der alkoholischen Extrakte aus normalen Organen wesentlich zu verstärken. Nun haben aber alle bisher bekannten Antigene Eiweißcharakter, d. h. nur durch Vorbehandlung mit Substanzen von Eiweißcharakter erzielte man bei den Versuchstieren Antikörper, die in vitro mit dem homologen Antigen Komplement binden. Neuerdings nun ist es *Prausnitz* und *Stern* gelungen, bei einer Anzahl von Kaninchen durch Injektion von alkoholischen Lues-Leberextrakten positive Wassermann-Reaktion zu erzielen. Mit alkoholischen Extrakten aus Normalorganen gelang das nicht. In wie weit dieses Verhalten der Luesleberextrakte auf ihrem Gehalt an Spirochäten beruht, wagen diese Autoren nicht zu entscheiden.

Die Tatsache, daß Serum von Syphilis-Patienten mit alkoholischen Extrakten aus Normalorganen Komplement-Ablenkung ergeben, schließt von vornherein aus, daß es sich bei der Wassermann-Reaktion um eine Antigen-Antikörper-Reaktion zwischen Syphilis-Spirochäten und nur gegen *diese* gerichtete Immunkörper handeln kann. Immerhin blieb es auffallend, daß sich in der Praxis die Extrakte aus luetischen Organen gegenüber den Normalextrakten als wirksamer erwiesen. Diese Erfahrung, sowie die oben erwähnten Beobachtungen von *Prausnitz* und *Stern* über das antigene Vermögen von alkoholischen Luesleberextrakten wird von vielen Autoren dahin ausgelegt, daß sich hierbei ein spezifisches Moment addiert, das direkt auf die Spirochäten bezogen werden müsse (*Bruck, Citron, Fritz Meyer, Kolle* und *Stiner* etc.). In Wirklichkeit läßt sich die größere praktische Brauchbarkeit von Extrakten aus luetischen Lebern durch quantitativ oder qualitativ veränderten Lipoidgehalt der betreffenden Organe gegenüber normalen erklären *(Liefmann).* Diese Auffassung wird weiter dadurch gestützt, daß sich durch Zusatz von Cholesterin *(Sachs, Thiele* und *Embleton:* adjuvant Phaenomenon) zu Normalextrakten oder auch durch Extrahierung von autolysierten, ferner durch stark mit Tuberkelknötchen durchsetzten *(Ludwig Bitter)* Lebern, Extrakte gewinnen lassen, die an Wirksamkeit Luesleberextrakten nicht nachstehen. Dagegen, daß sich bei Lues-Extrakten ein spezifisches Moment addiere, spricht auch die Tatsache, daß Spirochätengehalt und Brauchbarkeit einer Luesleber zur Extraktbereitung durchaus

nicht parallel zu gehen brauchen. *(Thiele* und *Embleton.) Diese Frage wurde in jüngster Zeit durch das Experimentum Crucis, durch Arbeiten mit Extrakten aus Pallida-Reinkulturen im negativen Sinne entschieden.* Solche Extrakte waren nach *Craigs* und *Nicols* bedeutend weniger wirksam wie die üblichen Organextrakte. *Noguchi* fand auch, daß Hinzufügen von Spirochätenextrakten zu den üblichen Lipoidextrakten aus Normalorganen deren Wirksamkeit nicht steigert.

Um die Auffassung, daß es sich bei der Komplementbindung durch Organextrakt und Luesserum doch um eine Antigen-Antikörperreaktion handelt, beizubehalten, wurden verschiedene *Hilfshypothesen* aufgestellt.

Man nahm an, daß es sich bei der *Wassermann'*schen Reaktion um Antikörper handelt gegen Zerfallstoffe, die unter der Einwirkung der Spirochäten im Organismus in gesteigerter Menge frei werden *(Weil* und *Braun, Bruck). Wassermann* vertritt neuerdings die Anschauung, daß es sich hiebei um abbauende Fermente im Sinne der *Abderhalden'*schen Schutzfermente handle.

Der Begriff des Antigens wurde durch die Arbeiten des genannten Forschers erweitert. Während man bisher nur Antikörper gegen hochmolekulare Eiweißstoffe kannte, gelang es *Abderhalden,* nachzuweisen, daß der Körper gegen parenterale Einverleibung chemisch bekannter Substanzen mit Bildung von Stoffen reagiert, die die Eigenschaft haben, die eingeführten Substanzen abzubauen. Auch Eiweißkörper, Lipoide, Kohlenhydrate können zur Bildung solcher Reaktionskörper Veranlassung geben. (Ich spreche absichtlich von Reaktionskörpern und nicht von Antikörpern, da es sich empfiehlt, dieses Wort für den bisherigen Begriff beizubehalten.) Den Abbau von Lipoiden durch spaltende Fermente z. B. wiesen *Abderhalden* und *Rona* stalagmometrisch an der Veränderung der Oberflächenspannung eines Gemisches von Lipoid mit dem homologen Serum nach. In Analogie dazu wäre also die *Wassermann'*sche Reaktion als eine Immunitätsreaktion gegen quantitativ oder qualitativ abnorme Lipoide aufzufassen.

In der Tat besitzt das Serum der Luetiker ein erhöhtes Fettspaltungsvermögen *(Citron* und *Reicher). Bergel* bezeichnet die Lymphocytose als Quelle der Lipase und weist auf den Zusammenhang zwischen Lymphocytose und Lipase-Gehalt des Serums hin. Auch *Gerich* und *Lange* deuten auf die Rolle der Lymphocytose und schreiben dem Zerfall kleinzelliger Infiltrate bei luetischen Prozessen ursächliche Bedeutung für die *Wassermann'*sche Reaktion zu. Es gelang *Bergel* auch durch Injektion von Lipoiden lymphocytenreiche Exsudate beim Meerschweinchen zu erhalten, die positive Wassermann-Reaktion gaben und er führt diese Reaktion auf Wirkung der Lipase zurück. Den direkten Nachweis, daß diese Reaktion auf einem Abbau der Extraktlipoide beruhe, hat er aber nicht erbracht.

Ich suchte diese Frage experimentell dadurch zu prüfen, daß ich die Oberflächenspannung des Gemisches Extrakt, Serum und Komplement in der *Wassermann'*schen Versuchsanordnung und mit dem *Traube'*schen Stalagometer bestimmte. Und zwar prüfte ich je ein positives und ein negatives Serum mit den zugehörigen Kontrollen unmittelbar nach der Vermischung und nach 1 bis $1^1/_2$ Stunden Aufenthalt bei 37°.

Tabelle I.

Versuch über Oberflächenspannung bei Vermengen von Serum, Antigen und Komplement.

Nr.	Serum 10 %	Leberextrakt 0,3 %	Komplement 5 %	Tropfenzahl unmittelbar nach dem Vermengen	Tropfenzahl nach 1 bis 1½ Stunden
1	Luesserum 2 ccm	2 ccm	2 ccm	65	65
2	Luesserum 2 ccm	2 ccm NaCl-Lösung	2 ccm	60	59
3	Normalserum 2 ccm	2 ccm	2 ccm	65	65
4	Normalserum 2 ccm	2 ccm NaCl-Lösung	2 ccm	60	59
5	2 ccm NaCl-Lösung	2 ccm	2 ccm	64	63

Nach der letzten Zählung wurden den Röhrchen je 4 ccm 2½% sens. Blutkörperchen zugesetzt.

Röhrchen 1: vollständige Hemmung, 2 bis 5: Hämolyse.

Der Versuch zeigt keine in Betracht kommenden Differenzen in der Tropfenzahl nach 1½stündiger Einwirkung der Komponenten. Die Wassermann-Reaktion fiel jedoch mit dem Luesserum stark positiv aus. Jedenfalls gibt dieser Versuch keinen Anhaltspunkt für eventuelle Spaltung der Extraktlipoide.

Ascoli und *Izar* ist es freilich gelungen mit einer anderen als der *Wassermann*'schen Versuchsanordnung (nur Serum + Extrakt, ohne Komplement) mit der Meiostagminreaktion positive Resultate zu erlangen. Bei der eigentlichen Wassermann-Reaktion aber läßt obiger Versuch einen Schluß auf Spaltungsvorgänge nicht zu. Sollten dennoch mit verfeinerten Methoden hiebei Abbauprodukte nachgewiesen werden, so ist über die Rolle des Komplementes bei solchen Vorgängen noch gar nichts ausgesagt.

Gegen die Annahme von Autoantikörpern, d. h. von Antikörpern gegen Zerfallsprodukte des eigenen Körpers erheben sich aber noch eine Reihe schwerwiegender Einwände: Nach Narkosen tritt vorübergehend positive Wassermann-Reaktion auf (*Wolfsohn, Reicher*). Es ist ferner bekannt, daß Leichensera oder Sera aus der Agone häufig typische Wassermann-Reaktion geben, ohne daß Lues vorliegt. In diesem Zusammenhang seien die Versuche von *Bittorf* und *Schidorski* erwähnt, die nach Zertrümmerung lipoidreicher Organe in vivo positive Wassermann-Reaktion auftreten sehen. *Froesch* erzielte mit Serum von Patienten, mit Erkrankungen des Zentralnervensystems z. B. Idiotien, ferner bei Vorgängen, die einhergehen mit raschem Zerfall von Nervenzellen (Poliomyelitis, Trauma d. C. N. S.) Komplementbindung mit einem künstlichen Lipoidgemisch (Neuro-Reaktion). Diese Sera zeigten auffallend oft atypische Andeutungen von positiver Wassermann-Reaktion, d. h. verlangsamte oder gar zum Teil unvollständige Hämolyse. In neuerer Zeit ist es *Rominger* gelungen, durch Zusatz gewisser Fettsäuren zu Normalseren in vitro, diese so zu verändern, daß sie typische Wassermann-Reaktion gaben. Bei allen diesen Beobachtungen handelt es sich um vermehrten Lipoidgehalt des Serums, sei es nun bedingt durch Aus-

schwemmung aus lipoidreichen Organzellen, sei es durch künstlichen Zusatz. Mit diesen Tatsachen im Einklang steht auch, daß verschiedene Lipoide in gewisser Konzentration an sich antikomplementär wirken. Interessant ist hiebei das Phänomen, daß sie, miteinander gemischt, sich nicht einfach in ihrer komplementbindenden Eigenschaft summieren, sondern bald wird die starke hemmende Kraft des einen durch das andere Lipoid abgeschwächt, bald wirkt das Gemisch stärker hemmend als sich aus der eigenhemmenden Dosis der Komponenten erwarten ließe.

Zur Illustrierung dieses Verhältnisses habe ich verschiedene Lipoide und Seifen einzeln und in Kombination auf ihr Verhalten gegenüber dem Komplement geprüft. Da die Resultate im allgemeinen übereinstimmten, beschränkte ich mich darauf, das Ergebnis einer dieser Versuchsreihen mitzuteilen.

Zur Verwendung gelangen 1‰ alkoholische Lösungen von Lecithin, Cholesterin, Natr. Oleinic. und Protagon in abgestuften Mengen in NaCl bis zur Gesamtmenge von 2 ccm aufgeschwemmt, dazu kommen 1 ccm 5% Komplementlösung und nach einer Stunde Brutschrank 37° 2 ccm 2½% sens. Blutkörperchen.

Zur Kontrolle wurde eine zweite Reihe ohne Komplement angesetzt, um zu prüfen, bis zu welchem Grade die verwendeten Lipoide die Fähigkeit haben, die Blutkörperchen an sich aufzulösen.

I. Cholesterin. II. Lecithin. III. Oelsaures Natrium. IV. Protagon.

Tabelle II.

Ueber die antikomplementäre Wirkung einiger Lipoide und deren Mischungen.

Abgestufte Mengen der 1‰ Lösungen, mit NaCl-Lösung auf 1 ccm ergänzt werden mit 1 ccm 5% Komplement und 1 ccm NaCl-Lösung vermengt. Nach 1 Stunde 37° werden 2 ccm sensibilisierte Blutkörperchen (2½%) zugefügt. Nach weiteren 2 Stunden 37° wird das Resultat abgelesen.

Lösung	0,4	0,2	0,1	0,05	0,025	0,0125	0,006	0,003	0,0015	0,0007
I.	–	0	m H	f k H	k H	k H	k H	–	–	–
Kontr.ohne Kompl.	–	0	0	0	0	–	–	–	–	–
II.	0	m H	k H	k H	–	–	–	–	–	–
Kontr.ohne Kompl.	0	0	0	0	–	–	–	–	–	–
III.	0	0	k H	k H	–	–	–	–	–	–
Kontr.ohne Kompl.	k H	k H	0	0	–	–	–	–	–	–
IV.	–	–	–	0	0	0	m H	k H	–	–
Kontr.ohne Kompl.	–	–	–	0	0	0	0	–	–	–
I. + II.	0	m H	f k H	k H	–	–	–	–	–	–
Kontr.ohne Kompl.	0	0	0	0	–	–	–	–	–	–
I. + III.	–	0	m H	f k H	f k H	k H	–	–	–	–
Kontr.ohne Kompl.	–	k H	0	0	0	–	–	–	–	–
I. + IV.	–	0	0	f k H	k H	k H	k H	–	–	–
Kontr.ohne Kompl.	–	0	0	0	0	–	–	–	–	–
II. + III.	k H	0	k H	k H	–	–	–	–	–	–
Kontr.ohne Kompl.	k H	0	0	0	–	–	–	–	–	–
II. + IV.	–	–	0	0	0	f k H	k H	k H	–	–
Kontr.ohne Kompl.	–	–	0	0	0	0	–	–	–	–
III. + IV.	–	–	0	0	0	0	f k H	k H	k H	k H
Kontr.ohne Kompl.	–	–	0	0	0	0	–	–	–	–

Tabelle II a.

Lösung	0,3	0,15	0,075	0,0325	0,018	0,009
I. + II. + III.	0	0	f k H	k H	k H	k H
Kontrolle ohne Kompl.	0	0	0	0	–	–
I. + II. + IV.	0	0	m H	k H	k H	k H
Kontrolle ohne Kompl.	0	0	0	0	–	–
I. + III. + IV.	0	0	m H	m H	f k H	k H
Kontrolle ohne Kompl.	0	0	0	0	–	–
II. + III. + IV.	0	0	0	0	f k H	k H
Kontrolle ohne Kompl.	0	0	0	0	–	–

0 = keine Haemolyse
m H = mäßige Haemolyse
f k H = fast komplette Haemolyse
k H = komplette Haemolyse

Der Versuch ergibt folgendes:

I. Manche Lipoide wirken an sich in sehr kleinen Dosen antikomplementär: Cholesterin (I) und besonders Protagon (IV); andere wieder sind gegenüber dem Komplement auch in ziemlich hohen Dosen indifferent (Lecithin II), oder sie wirken direkt hämolytisch (Seifenwirkung, Natr. oleinic.). Auffallend ist hierbei, daß die Blutkörperchen durch Serumzusatz vor der Seifenwirkung geschützt werden (Reihe III).

II. Zu gleichen Teilen gemischt bleibt die Wirkung der Lipoide auf das Komplement entweder unbeeinflußt; einfache Additionswirkung: Reihe I+II, II + III, II + IV, I + III + IV und II + III + IV oder die antikomplementäre Wirkung ist geringer als aus der Addition der drei Komponenten zu erwarten wäre: I + IV und I + II + IV, oder aber es ist stärker: I + III, III + IV, I + II + III.

Es könnte also die Frage diskutiert werden, ob nicht, in Analogie zu obigem Versuch im Serum der Luetiker Lipoide kreisen, die in Kombination mit den Lipoiden und Seifen der Extrakte antikomplementäre Eigenschaften gewinnen.

Jedenfalls geht aus den bisherigen Erörterungen hervor, daß den Lipoiden bei der Wassermann-Reaktion eine große Bedeutung zukommt. Man könnte sich den Vorgang so vorstellen, daß im Serum der Luetiker gewisse Lipoide (als Zerfallsprodukte des Organismus) kreisen, die in ganz bestimmter, nicht näher bekannter Weise auf die Extraktlipoide eingestellt sind und im Verein mit diesem Komplement unwirksam machen.

Während man bisher immer von der Voraussetzung ausging, daß die Substanzen, an die die positive Wassermann-Reaktion geknüpft ist, etwas Neues, dem Normalen Fremdes seien, diskutierte *Friedemann* die Frage, ob diese Substanzen nicht schon in normalem Serum vorhanden seien und nur durch antagonistische Wirkung einer anderen Substanz larviert werden. Schon *Landsteiner* stellte fest, daß die Globulinfraktion normaler Seren positive Reaktion geben könne. Ferner ist bekannt, daß Sera gewisser Tierarten (Kaninchen) ebenfalls positive Wassermann-Reaktion geben, wobei Syphilis vollständig ausgeschlossen ist. Beim Luetikerserum ist die positive Reaktion an die Globulinfraktion gebunden. *Friedemann* wies nun nach, daß die Euglobulinfraktion Gesunder mit großer Regel-

mäßigkeit positive Reaktion gibt. Werden die Globuline aber mit Albuminen vermischt, so wird die Reaktion des Gemisches negativ. Im Gegensatz dazu gelingt es nicht, bei den Luesglobulinen die Wassermann-Reaktion durch Zusatz von Albumin zu verdecken. Durch einen einfachen Kunstgriff vermochte nun *Friedemann* auch die normalen Globulin-Albumin-Gemische Wassermann positiv zu machen. Wenn er die beiden Fraktionen nicht konzentriert vermischte, sondern sie vorher verdünnte, so wurde die larvierende Wirkung der Albumine aufgehoben, diese Gemische reagierten nun auch positiv. *Es gelingt also, mit jedem Normalserum positive Wassermann-Reaktion zu erzielen, ohne daß eine andere Substanz zugefügt wird,* einfach dadurch, daß man es in seine Globulin- und Albumin-Fraktion trennt und nachher diese Fraktionen unter gewissen Kautelen wieder zusammenmischt. Die Wassermann-Reaktion ist an die Globuline gebunden und zwar an einen bestimmten physikalischen Zustand derselben (Dispersität, elektrische Ladung etc.). Nach *Hirschfeld* und *Klinger* gelingt es, durch Stehenlassen von aktivem Normalserum in Verdünnung mit destilliertem Wasser (Globulinfällung) dieses Wassermann positiv zu machen. Durch längeres Schütteln von aktivem Serum wird dieses nach denselben Autoren ebenfalls nach Wassermann positiv reagierend. Es zeigt sich hiebei eine makroskopisch sichtbare Trübung. Aber nicht an diese makroskopisch ausgefällten Teilchen (Globuline) ist die Reaktion gebunden. Nach scharfem Abzentrifugieren reagierte der Abguß immer noch positiv. Es erleiden die Globuline eine Aenderung ihrer Dispersität und zwar scheint die Eigenschaft, mit den Extrakten zu reagieren, an einen ganz bestimmten Dispersitätsgrad gebunden zu sein. Durch das Schütteln werden nach *Hirschfeld* und *Klinger* die Globuline „labilisiert", d. h. leichter fällbar. Aehnlich wie das Schütteln wirkt Aenderung der Reaktion.

Sachs und *Altmann* konnten negativ reagierende Luessera durch Zusatz geringer Mengen von HCl in positive reagierende umwandeln. In diesem Zusammenhang seien auch die Versuche *Rominger*'s erwähnt, dem es gelang, Normalsera durch Zusatz gewisser Fettsäuren so zu verändern, daß sie positive Wassermann-Reaktion gaben.

Mit der Tatsache, daß die positive Reaktion an den Globulinen haftet, ist aber nicht gesagt, daß es die Eiweißkörper sind, denen die ausschlaggebende Rolle zufällt. Bei Anwendung bestimmter Fällungsmethoden gehen nämlich die Seifen in die Globulinfraktion über *(Friedemann* und *Rozenblath). Hirschfeld* und *Klinger* wiesen nach, daß die bei der Gerinnung wirksamen Lipoide an der Globulinfraktion haften. Die Tatsache, daß die Albumine der Wassermann positiven Sera die Reaktion der Globuline nicht mehr zu verhindern vermögen, könnte auf eine Vermehrung der Globulinlipoide zurückgeführt werden. Dafür spricht der Umstand, daß wie *Liefmann* nachgewiesen hat, der Seifengehalt der luetischen Organe erhöht ist. Damit würde die Brücke geschlagen zwischen den beiden Auffassungen, daß es sich bei der Wassermann-Reaktion um einen erhöhten Lipoidgehalt des Serums einerseits, um eine quantitative oder qualitative Veränderung der Globuline in dem Serum anderseits handle.

Fassen wir das Ergebnis der bisherigen Auseinandersetzungen kurz zusammen. Wir können heute noch nicht mit Bestimmtheit sagen, worauf die

Wassermann-Reaktion bei den luetischen Sera beruht. Wir haben aber wichtige Analogien, die auf das Wesen der in Betracht fallenden Momente zweifellos Licht werfen. Durch bestimmte Vorgänge in vivo (Narkose, Traumen des C. N. S.) und durch gewisse Zusätze in vitro (Fettsäuren) können wir negative Sera in positive umwandeln, d. h. eine Affinität der Sera zu bestimmten Lipoiden, die sich in Komplementablenkung äußert, erzeugen. Außerdem wissen wir, daß bestimmte physikalische Zustandsänderungen aus jedem Wassermann negativen ein Wassermann positives Serum machen können. Daß bei den Luesseren tatsächlich ein veränderter physikalischer Zustand mitspielt, dafür spricht die leichtere Fällbarkeit ihrer Globuline (*Porges, Meier, Clausner* und andere).

Fragen wir nunmehr, worauf die antikomplementäre Wirkung des Serum-Extrakt-Gemisches beruht, d. h. was hiebei mit dem *Komplement* vor sich geht. *Kiß* spricht von einer Vergiftung, *Manwaring* von fermentativer Zerstörung des Komplementes. Dagegen spricht vor allem der Umstand, daß das Komplement beim Vermengen mit dem „luetischen System", wie wir das Serum-Extrakt-Gemisch der Kürze halber nennen wollen, auch verschwindet, wenn man die Substanzen in der Kälte aufeinander wirken läßt *(Satta-Donati, Jacobsthal)*, oder wenn man ihm geringe Mengen von Sublimat beifügt, was mit der Auffassung des Vorganges als eines fermentativen im Widerspruch steht (s. auch die oben erwähnte Fermenttheorie von *Wassermann*).

In dem Wort „Komplementbindung" liegt schon die Vorstellung chemischer Vorgänge, wie sie der ganzen *Ehrlich*'schen Seitenkettentheorie zugrunde gelegt sind. In neuerer Zeit macht sich mehr eine chemisch-physikalische, resp. kolloid-chemische Auffassung geltend. Man denkt an Absorptionsvorgänge an neu entstehende Oberflächen. Die Aufmerksamkeit auf solche Vorgänge wurde zuerst durch die Tatsache gelenkt, daß viele, und insbesondere die luetischen Sera lipoid-fällende Eigenschaften besitzen. *Porges* und *Meier* fanden, daß Lecithin mit Luesseren zu Ausfällungen Anlaß geben. Sie haben dieses Verhalten sogar zu einer diagnostischen Methode ausgearbeitet, durch Zusatz von glykochols. Natr. *(Elias, Neubauer, Porges, Salomon)* glykochols. Natr. und Cholesterin *(Hermann-Perutz)*, und besonders bei genauer Austitrierung (Oberflächenspannung) des verwendeten glykochols. Natr. *(Thomson* und *Boas)* gewann diese Methode eine Feinheit, die sie der Wassermann-Reaktion an Spezifität für Lues fast an die Seite stellen läßt *(Ellerman, Lade)*. Beim Stehen von Extrakt mit Luesseren in der Kälte beobachtet man ein feines Sediment *(Jacobsthal, Bruck* und *Hidaka)*. *Jacobsthal* fand beim Zusammenbringen von Extraktverdünnung mit Luesserum im Ultramikroskop eine Zusammenballung der feinen Partikel zu gröberen Klümpchen und baute darauf eine ultramikroskopische diagnostische Methode auf. *Bruck* und *Hidaka* konnten seine Befunde bestätigen. Sie erachten aber die Reaktion wie *Leibkind*, der eine Nachprüfung vornahm, für die praktische Verwendung als zu unzuverlässig.

Das Vermögen Komplement zu absorbieren, ist durchaus nicht an makroskopisch wahrnehmbare Fällungen resp. Präzipitationen gebunden. *Seligmann* und *Pinkus* wiesen Komplementschwund in einer Mastixsuspension nach, auch

wenn durch Gelatine-Zusatz die makroskopische Fällung der Mastixteilchen aufgehoben war. *P. Schmidt* untersuchte die für die Wassermann-Reaktion in Frage kommende Kolloide auf ihre elektrische Ladung mittelst Kataphorese und fand das Extrakolloid negativ geladen. In Albuminlösung behielt es seine Ladung bei, während es nach Zusatz von Globulin zu Ausfällung zwischen den Elektroden kommt. Es kommt also beim Aufeinanderwirken von Extrakt mit Luesserum zu einer Neutralisierung der Ladung der Extraktteilchen, zum Agglomerieren mit den Globulinen und darauf folgender Absorption des Komplements. *Schmidt* bestätigte die Schutzwirkung der Albumine. Es eröffnen sich bei der kolloidchemischen Analyse dieser Vorgänge, Berücksichtigung des Dispersitätsgrades, der elektrischen Ladung u. s. f. vielversprechende Perspektiven, die wohl in nicht allzu ferner Zeit die Vorgänge bei der *Wassermann'*schen Reaktion restlos erklären werden *(Lieber)*.

Fassen wir den heutigen Stand unserer Kenntnis vom Wesen der *Wassermann'*schen Reaktion kurz zusammen, so können wir sagen:

1. Die Wassermann-Reaktion ist keine Antikörper-Antigen-Reaktion im Sinne von *Bordet* und *Gengou*. Es handelt sich nicht um Antikörper gegen die Spirochäta pallida. Auch mit Extrakten aus Normalorganen ist die Reaktion ausführbar, ja solche Extrakte sind an Wirksamkeit Extrakten aus Spirochäten (Kultur) überlegen.

Da Sera kurz nach der Narkose, nach Trauma des C. N. S., ja durch bloßen Zusatz von gewissen Fettsäuren positive Wassermann-Reaktion geben können, so kann es sich hiebei nicht um Autoantikörper gegen Zerfallsprodukte handeln, die unter dem Einfluß der Infektion in vermehrter Menge in die Zirkulation gelangen sollten.

2. Beim Zustandekommen der Reaktion spielen Lipoide eine Hauptrolle.

3. Die positive Wassermann-Reaktion der Sera ist an deren Globulinfraktion gebunden und zwar scheint es sich um gewisse Seifen resp. Lipoideiweißverbindungen zu handeln.

4. Das Vermögen positive Wassermann-Reaktion zu geben ist nicht an unter dem Einfluß der Infektion neu entstehende Stoffe gebunden; diese Stoffe finden sich vielmehr in jedem Normalserum und werden hier nur durch die Serumalbumine verdeckt. Durch geeignete Behandlung kann ohne chemische Veränderung durch bloß kolloidale Umlagerungen ein Wassermann negatives in ein Wassermann positives Serum umgewandelt werden. Es scheint somit die Reaktion an einen bestimmten Gleichgewichtszustand von Globulinen-Albuminen gebunden zu sein.

II. Teil.

Methodik der Wassermann-Reaktion.

Wenn im Streite der Meinungen über das Wesen der Reaktion die Akten noch keineswegs geschlossen sind, so ist doch deren praktische Bedeutung als diagnostische Methode allgemein anerkannt. Es seien im folgenden die Prinzipien der Methodik kurz beschrieben.

Zur Anstellung der *Wassermann*'schen Reaktion sind erforderlich:

1. Serum, resp. Liquor. Perikardialflüssigkeit etc. des Patienten,
2. Extrakt,
3. Komplement,
4. Hämolytischer Ambozeptor (meist gegen Hammelblutkörperchen gerichtetes Kaninchenimmunserum) und
5. Blutkörperchen (meist Hammelblut).

I. *Serum.*

Das Blut wird vom Patienten durch Venenpunktion oder durch Stich in die Fingerkuppe gewonnen. Wir ziehen erstere vor, weil sie uns erlaubt, größere Mengen Blutes zu entnehmen, ohne daß dabei dem Patienten größere Unannehmlichkeiten zugemutet werden.

Das durch Absetzenlassen des Koagulums oder durch Zentrifugieren gewonnene Serum wird eine halbe Stunde bei 56° inaktiviert. Die Sera behalten, in der Kälte aufbewahrt, ihre Reaktionsfähigkeit längere Zeit konstant. Einzelne Autoren *(Seiffert* und *Rasp)* empfehlen, die Sera nicht zu frisch zur W.-R. zu verwenden, da sie gelegentlich am Tag nach der Blutentnahme Umschlag in positive Reaktion beobachtet haben.

Sogenannte paradoxe Reaktion *(Meirowski)*, d. h. bald positive, bald negative Reaktion mit dem gleichen Serum konnten wir nie beobachten, wohl aber Schwankungen in der Intensität der Reaktion, was sich auch bei exaktester Einstellung der in Betracht kommenden Komponenten nicht vermeiden läßt.

I a. *Liquor cerebrospinalis.*

Man soll bei der Lumbalpunktion jegliche Blutbeimengung zum Liquor sorgfältig vermeiden, da dadurch das Resultat der Liquor-Untersuchung getrübt werden kann. Der Liquor wird nicht inaktiviert, da er niemals Komplement enthält. Während früher gleiche Dosen Liquor wie Serum zur Reaktion verwendet wurden, ging man mit *Hauptmann* und *Hößli* dazu über, die 5—10fache Dosis zu benutzen und erzielt damit bei Paralyse, namentlich aber bei Tabes und Lues cerebrospinalis häufiger positive Reaktion.

Neben Blut und Liquor können auch andere Flüssigkeiten, Exsudate, Milch, zur W.-R. verwendet werden.

II. *Extrakt.*

Als Antigen dienen heute wohl ganz allgemein alkoholische Extrakte, sei es aus Lebern kongenital luetischer Föten, sei es aus normalen Meerschweinchen-, Rinder- oder Menschenherzen. Sehr bewährt hat sich ein Zusatz von Cholesterin *(Sachs)* zum normalen Herzextrakt. Die anfänglich benutzten wässerigen Extrakte waren wenig haltbar. Wir verwenden dreierlei Extrakte:

1. einen alkoholischen Extrakt aus Lues-Leber;
2. einen Azetonextrakt aus Lues-Leber nach der Vorschrift von *Kolle* und *Stiner* hergestellt;
3. einen alkoholischen Extrakt aus frischem Menschenherz, dem 1‰ Cholesterin zugefügt wird.

Diese Extrakte sind sehr konstant und können wochen- und monatelang im Dunkeln bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden, ohne von ihrer Wirksamkeit einzubüßen. Sie werden, bevor sie in Verwendung kommen, genau austitriert.

Bei richtiger Einstellung der Extrakte sind sie nach unserer Erfahrung sehr gleichmäßig wirksam. Meistens ist die Reaktion mit allen drei Extrakten gleich stark, nicht zu selten aber reagieren gewisse Sera mit dem einen, andere

mit dem anderen stärker und zwar in einer und derselben Versuchsserie. Man erhält dabei deutlich den Eindruck einer qualitativen Verschiedenheit der Extrakte. Am häufigsten freilich ergibt aber nach unseren Erfahrungen der *Kolle-Stiner*'sche Azetonextrakt schärfere Ausschläge. Auch wir machten die Beobachtung, daß sich nicht jede Leber zur Herstellung des Azetonextraktes eignet. Nicht zu selten aber geben gewisse schwach positive Sera mit dem cholesterinisierten Herzextrakt stärkere Ausschläge. Meist handelt es sich hierbei um behandelte Luetiker mit früher stark positiver Reaktion.

III. *Komplement.*

Als Komplement dient frisches Meerschweinchenserum, gewonnen von größeren, am besten männlichen Tieren von mindestens 500 g Gewicht. Sie werden durch Kopfabschneiden getötet und entblutet. Ein Teil des gewonnenen Serums wird zu den Vorversuchen (Titration des Komplements) verwendet und der Rest sofort in den Kühlraum verbracht. Im allgemeinen ist der Gehalt der einzelnen Meerschweinchensera an Komplement sehr konstant. Gravide Tiere haben nach unserer Erfahrung öfters geringeren Komplementtiter und sollten womöglich als Serumspender vermieden werden. Hie und da beobachteten wir Sera, die im einfachen hämolytischen Vorversuch in den gewohnten Dosen wirksam waren, durch Zusammenmischen mit den zum Wassermann-Versuch angewandten Dosen von Extrakt, insbesondere Azetonleberextrakt, aber völlige Hemmung der Hämolyse ergaben, niemals mit alkoholischem Herzextrakt.

Solche gegenüber gewissen Extrakten empfindliche Komplemente sind natürlich für die Wassermann-Reaktion unbrauchbar. Es ergibt sich aber aus diesem Verhalten die Notwendigkeit, das Komplement nicht nur mit dem hämolytischen Ambozeptor, sondern auch nach vorherigem Digerieren mit den üblichen Extraktdosen auszutitrieren. Daß das Meerschweinchenserum an sich, ohne Vermittlung eines Immun-Ambozeptors Hammelblutkörperchen auflöst, wie das von einigen Autoren *(Nolowicz, Zalociecki, Neue)* angegeben wird, haben wir bei den vielen hundert Tieren, die wir verbrauchten, niemals konstatieren können. Es mag das davon herrühren, daß wir als Komplementspender nur größere, ganz gesunde Tiere verwenden. Geringe Schwankungen im Komplementgehalt der einzelnen Tiere gleichen sich in der Praxis der größeren Laboratorien, wo Serien von 30 und mehr Fällen geprüft werden, dadurch aus, daß man 3—4 Tiere zur Komplement-Gewinnung braucht, wobei die Sera gemischt werden. Der Komplementgehalt der Meerschweinchensera hält sich, wenn dieselben kühl aufbewahrt werden (im Eisschrank, resp. Kühlraum) mehrere Tage ziemlich konstant. Immerhin empfiehlt es sich, die Sera möglichst frisch, spätestens am Tage nach der Blutentnahme zu verwenden.

IV. *Hämolytischer Ambozeptor.*

Zur Anwendung kommt ein gegen Hammelblutkörperchen gerichtetes Kaninchen-Immunserum, das folgendermaßen gewonnen wird: Zirka 2000 g schwere Kaninchen erhalten in fünftägigen Intervallen steigende Mengen 0,5 bis 2 ccm gewaschene Hammelblutkörperchen intravenös, 10 Tage nach der letzten Injektion wird aus der Ohrvene etwas Blut entnommen, das Serum ½ Stunde bei 56° inaktiviert und auf seinen Gehalt auf Hämolysin (Ambozeptor) austitriert. Hiebei geht man so vor, daß je 1 ccm absteigender Serumverdünnung mit 1 ccm 5% Komplementlösung und 1 ccm 5% Hammelblutkörperchen-Aufschwemmung, alles in physiologischer Na-Cl-Lösung, vermischt wird. Der Inhalt jedes Röhrchens wird mit physiologischer NaCl-Lösung auf 5 ccm gebracht. Nach einstündigem Aufenthalt im Brutschrank bei 37° wird das Resultat abgelesen. Jene Dosis, die eben noch komplette Auflösung sämtlicher Blutkörperchen ergibt, nennt man den *Titer des Immunserums.*

Folgendes Schema möge den Versuch erläutern:

Hämolyt. Serum mit NaCl-Lösung auf 1 ccm ergänzt	Komplement 5 %	Blutkörperchen 5 %	NaCl-Lösung	Resultat
0,01	1 ccm	1 ccm	2 ccm	—
0,005	„	„	„	—
0,003	„	„	„	—
0,002	„	„	„	—
0,001	„	„	„	—
0,0005	„	„	„	±
0,00025	„	„	„	+
Kontrollen *a*) 0 (1 ccm NaCl)	„	„	„	+
„ *b*) 0,01	0 (1 ccm NaCl)	„	„	+

— = komplette Hämolyse
± = teilweise „
+ = keine „

Das hämolytische Serum ergab in der Menge 0,001 noch komplette Lösung. Der Titer dieses Serums ist somit 1:1000. Kontrolle *a* soll zeigen, daß das Komplement, *b* daß das hämolytische Serum in der höchst angewendeten Dosis für sich allein nicht löst.

Weist das Immuntier einen genügend hohen Titer (1:1000 bis 1:2000 und darüber) auf, so wird es, womöglich noch am gleichen Tag aus der Carotis entblutet. Das Serum wird ½ Stunde bei 56° inaktiviert, hierauf zu ½% mit Karbolsäure versetzt und in dunkle Flaschen abgefüllt in der Kälte (Kühlraum) aufbewahrt. Auf diese Weise hält es sich monatelang unverändert. Immerhin tut man gut, um vor unangenehmen Ueberraschungen gesichert zu sein, von Zeit zu Zeit eine erneute Titration vorzunehmen.

V. *Blutkörperchen.*

Das Blut wird am besten von einem Hammel, den man sich im Laboratoriumstall hält, durch Punktion der Jugularvene entnommen und im sterilen Glaskolben mit Glasperlen oder Eisenfeilspänen defibriniert. Das Blut wird scharf zentrifugiert. Hierauf wird das überstehende Serum abgegossen, durch das gleiche Volumen NaCl-Lösung ersetzt, der Bodensatz von Blutkörperchen darin aufgeschüttelt und wieder zentrifugiert. Diese Prozedur wird dreimal wiederholt. Die so „gewaschenen" Blutkörperchen gelangen in 5% Aufschwemmung, d. h. fünf Teile Blutkörperchensediment zu 95 Teilen NaCl zur Verwendung. Sie halten sich, in der Kälte aufbewahrt, mehrere Tage. Es empfiehlt sich aber, nach dem Vorschlag von *Armand* und *Delille,* Formaldehyd bis zu 2‰ zuzusetzen, wodurch sie wochenlang unverändert haltbar bleiben, ohne an Auflösbarkeit einzubüßen.

Die *Wassermann*'sche *Reaktion* wird nun nach der ursprünglichen Vorschrift folgendermaßen ausgeführt:

In einem Vorversuch wird der hämolytische Ambozeptor, wie oben beschrieben, austitriert und zwar in absteigender Verdünnung mit je 0,1 Komplement und 0,05 Blutkörperchen in einem Gesamtvolumen von 5 ccm. Im Hauptversuch wird 0,2 Serum (1 ccm 20% Serumverdünnung, 1 ccm Extraktverdünnung und 1 ccm 10% Komplementverdünnung in ein Röhrchen gebracht, durch Schütteln miteinander vermischt und für eine Stunde in den Thermostaten gestellt. Hierauf werden 1 ccm 5% Blutkörperchensuspension und 1 ccm Ambo-

zeptorverdünnung (2—4fache Titerdosis) zugefügt und das Ganze nochmals in den Brutschrank gestellt. Nach Ablauf von zwei Stunden wird das Resultat abgelesen. Finden sich „Reagine", d. h. mit dem Extrakt reagierende Körper im Serum, so hatten sie in der ersten Stunde das Komplement verbraucht, die sensibilisierten Blutkörperchen werden nicht aufgelöst; die Reaktion ist positiv. Fehlen dagegen die Reagine im Serum des Patienten, so blieb das Komplement erhalten und löste die Blutkörperchen im Verein mit dem Ambozeptor auf, die Reaktion ist negativ. Der Versuch muß aber mit einer Reihe von Kontrollen umgeben werden, um vor den verschiedenen in der Natur der einzelnen Komponenten begründeten Fehlerquellen geschützt zu sein.

Wichtig ist, daß bei jeder Reaktion gleichzeitig ein sicher positives und ein sicher negatives Serum mit angesetzt werden.

Folgendes Schema soll die Versuchsanordnung erläutern.

Tabelle IV.

Versuchsanordnung der Wassermann-Reaktion.

0,2 Serum x 0,8 NaCl		Extrakt-verdünnung	Komplement 10 %		Ambozeptor-verdünnung	Blutkörperchen 5 %	Resultat	Reaktion
Serum x (S x)	1,0 ccm	1 ccm	1 ccm		1 ccm	1 ccm	0 oder CH	positiv oder negativ
Kontr. S x 1	1 ccm	–	1 ccm		1 ccm	1 ccm	CH	
Kontr. S x 2	1 ccm	–	–		1 ccm	1 ccm	0	
Lues-Serum S +	1 ccm	1 ccm	1 ccm		1 ccm	1 ccm	0	positiv
Kontr. S + 1	1 ccm	–	1 ccm		1 ccm	1 ccm	CH	
Kontr. S + 2	1 ccm	–	–		1 ccm	1 ccm	0	
Normalserum S —	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 Stunde 37°.	1 ccm	1 ccm	CH	negativ
Kontr. S — 1	1 ccm	–	1 ccm		1 ccm	1 ccm	CH	
Kontr. S — 2	1 ccm	–	–		1 ccm	1 ccm	0	
Kontr. I	—	1 ccm	1 ccm		1 ccm	1 ccm	CH	
Kontr. II	—	1 ccm	–		1 ccm	1 ccm	0	
Kontr. III	—	–	1 ccm		1 ccm	1 ccm	CH	
Kontr. IV	—	–	–		1 ccm	1 ccm	0	

k H = komplette Haemolyse.
0 = keine Haemolyse.
—: statt der entsprechenden Substanzverdünnung 1 ccm NaCl-Lösung.

Bei den Kontrollen Sx1 S+1 und S—1 wird der Extrakt weggelassen. Die Sera dürfen für sich allein kein Komplement binden, der Komplementverbrauch durch das System Serum + Extrakt ist für die Reaktion ausschlaggebend. Sera, die für sich allein Komplement binden, nennt man eigenhemmend. Sie sind zur Wassermann-Reaktion ungeeignet. Nach unserer Erfahrung weisen etwa 3%

aller Sera diese Eigenschaft auf, Leichensera in noch wesentlich höherem Prozentsatz.

Bei den Kontrollen Sx_2 $S+_2$ und $S—_2$ soll jegliche Hämolyse ausbleiben, da in den Röhrchen das Komplement wegbleibt. Tritt trotzdem Hämolyse ein, so zeigt das an, daß die Sera nicht genügend inaktiviert waren, d. h. daß sie selbst noch Komplement enthalten. Man arbeitet dann im Hauptversuch mit einem Ueberschuß von Komplement, wodurch eventuell eine positive Reaktion verdeckt werden kann.

Kontrolle I soll vollständige Hämolyse ergeben, der Extrakt darf in der angewendeten Dosis für sich allein das Komplement nicht schädigen.

Kontrolle II. Der Extrakt darf die Blutkörperchen nicht auflösen.

Kontrolle III zeigt an, daß das hämolytische System wirksam, d. h. richtig dosiert ist.

Kontrolle IV. Die sensibilisierten Blutkörperchen lösen sich ohne Komplement nicht auf.

Nur wenn alle diese Kontrollen stimmen, ist das Resultat des Hauptversuches einwandfrei. Man kann in praxi freilich die eine oder andere der Kontrollen weglassen. Unbedingt nötig aber sind die sogenannten Serumkontrollen auf Eigenhemmung (S 1), ferner die Extraktkontrollen (I) und die Kontrollen III und IV des hämolytischen Systems.

Im Lauf der Zeit sind verschiedene *Modifikationen* der ursprünglichen Methode vorgeschlagen worden. Die einen bezwecken eine Vereinfachung der etwas komplizierten Versuchsanordnung, durch Weglassung der einen oder andern Komponente oder gar mehrerer zugleich. Andere suchen durch veränderte Dosierung schärfere Ausschläge zu bekommen. Endlich suchte man sehr bald die Reaktion auch quantitativ zu gestalten, d. h. durch Ansetzen mehrerer Proben mit abgestuften Mengen von Serum, Extrakt oder Komplement den Gehalt eines Serums an spezifischen Stoffen, Reaginen *(Citron)* auszutitrieren.

Bauer macht den Vorschlag, das hämolytische Immunserum wegzulassen, da die meisten menschlichen Sera mehr oder weniger Normalambozeptor gegen Hammelblutkörperchen enthalten. Auszunehmen davon sind die Sera von Neugeborenen. Auch Liquor cerebrospinalis enthält niemals Normalambozeptor. Solche Sera und der Liquor müssen also nach wie vor nach der alten Methode geprüft werden.

Hecht ging noch einen Schritt weiter und ließ das Meerschweinchenkomplement weg, indem er die Sera nicht inaktiviert, also mit ihrem eigenen Komplement verwendet. Der wechselnde Gehalt am Komplement und vor allem an Normalambozeptoren beeinträchtigt aber die Brauchbarkeit dieser Methode wesentlich. In jüngster Zeit haben *Brendel* und *Müller* die *Hecht*'sche Modifikation insofern vervollkommnet, als sie bei jedem Serum durch einen Vorversuch den Gehalt an Ambozeptoren bestimmen. Sie wollen mit ihrer Methode schärfere Ausschläge bekommen haben, wie mit der ursprünglichen *Wassermann*'schen Versuchsanordnung. Das notwendige Austitrieren jedes einzelnen Serums macht aber die gleichzeitige Prüfung größerer Reihen unmöglich. Die Untersuchung größerer Reihen bietet aber für die Ablesung der Resultate den Vorteil, daß man die einzelnen Fälle durch Vergleich aneinander kontrollieren kann.

M. Stern verwendet aktives Serum, dazu aber nur $^1/_5$—$^2/_5$ des bei Wassermann-Reaktion verwendeten Extraktes und die drei- bis vierfache Ambozeptor-

menge. Sie hat dabei mehr positive Resultate als mit der Originalmethode. Die *Stern*'sche Modifikation ist von vielen Autoren nachgeprüft und empfohlen worden. Wegen der Gefahr, unspezifische Resultate damit zu erhalten, darf sie aber nur neben der Originalmethode angewendet werden, was übrigens *Stern* selbst von Anfang an empfohlen hat.

Angesichts der Tatsache, daß der wechselnde Gehalt des Menschenserums an Normalambozeptoren gegen Hammelblutkörperchen eine genaue Einstellung des hämolytischen Systems verunmöglicht und ein Ambozeptorüberschuß gelegentlich eine positive Reaktion verdecken kann, weil ein Rest von ungebundenem Komplement bei Anwesenheit von viel Ambozeptor die Blutkörperchen auflöst, sind *Tschernogubow* und vor allem *Noguchi* dazu übergegangen, einen gegen *Menschenblut gerichteten Ambozeptor* zu verwenden.

Die Methode von *Noguchi* hat namentlich in Amerika weite Verbreitung gefunden.

Nach *Noguchi* kann man auch mit aktivem Serum arbeiten, die dabei bestehende Gefahr unspezifischer Hemmungen vermeidet er durch Verwendung eines proteinfreien reinen Lipoidextraktes (nur ätherlösliche, azetonunlösliche Lipoide aus Normalorganen) und erhielt mit der damit verbundenen quantitativen Titration sehr gute Resultate.

Um die Reaktion auch dem praktischen Arzte und in kleinen Krankenhäusern ausführbar und diese von den großen Laboratorien unabhängig zu machen, haben *v. Dungern* und *Hirschfeld* eine Methode ausgearbeitet, bei der zu einem Tropfen defibrinierten Blutes Antigen (alkohol. Herzextrakt) und an Fließpapier angetrocknetes Meerschweinchenserum, das seinen Komplementgehalt auf diese Weise ziemlich lange behält, gefügt werden. Nach Ablauf der ersten Bindungszeit wird der Ambozeptor (Anti-Menschen-Ziegenimmun-Serum) zugefügt. Als Kontrolle dient ein zweites Röhrchen ohne Antigen. Die Ingredienzien werden von der Firma Merck hergestellt und fortlaufend auf ihre Wirksamkeit kontrolliert und sind in den Apotheken erhältlich. Die Modifikation ist von zahlreichen Autoren nachgeprüft worden, parallel mit der gleichzeitig ausgeführten Originalmethode und ergab weitgehende Uebereinstimmung der Resultate mit dieser. Trotzdem wird sie von vielen Autoren, besonders der *Wassermann*'schen Schule, lebhaft angefeindet. Man kann darüber streiten, ob es indiziert sei, eine so wichtige Reaktion in die Hand des praktischen Arztes zu geben. Der Vorwurf ungenügender Kontrollen aber geht meiner Ansicht nach zu weit.

Die Serumkontrolle gibt an sich schon über die Wirksamkeit des Komplementes Auskunft. Die fehlende Extraktkontrolle kann dadurch ersetzt werden, daß der Arzt mit dem eigenen oder dem Blut eines sicher nicht luetischen Individuums die Reaktion gleichzeitig anstellt.

Von der Beobachtung von *Satta* und *Donati* ausgehend, daß bei der Wassermann-Reaktion die Komplementbindung schon in der Kälte vor sich gehe, erhielt *Jacobsthal* (M. m. W. 10) mehr positive Resultate, wenn er die erste Phase bei 0° vor sich gehen ließ.

Guggenheimer konnte dieses Verhalten bestätigen; doch fand er Fälle, die bei 37° positiv, bei der Bindung bei 0° aber negativ reagierten. Zu ähnlichen Resultaten kam *Altmann*. Dieser Autor machte die Beobachtung, daß besonders im Primärstadium die Reaktion nach *Jacobsthal*'s Vorschlag ausgeführt, häufiger positiv ausfällt. *Thomsen* und *Boas* konnten diese Befunde bestätigen. Sie fanden jedoch keine Differenzen, wenn sie die Reaktion bei Eisschrank- oder bei Zimmertemperatur vor sich gehen ließen. Sie schlagen deshalb vor, das erste System, also Serum und Extrakt mit dem Komplement erst $^3/_4$ Stunden bei

Zimmertemperatur, hierauf $^3/_4$ Stunden bei 37° aufeinander einwirken zu lassen und erst dann das hämolytische System zuzusetzen.

Um den störenden Einfluß der Normalambozeptoren auszuschalten, ließen *Jacobaens* und fast gleichzeitig *Mintz* und in dessen Bestätigung *Bettencourt* das Serum erst mit Hammelblut bei 37° digerieren, wodurch die Normalambozeptoren beseitigt werden. Häufig werden aber die Sera dadurch eigenhemmend. Um das zu vermeiden, läßt *Rossi* die Absättigung bei 0° vor sich gehen (s. a. *Stiner*).

Um die Venenpunktion zu vermeiden, setzen einige Autoren *(Weidanz, R. Müller, Sormani)* die Reaktion in bedeutend kleineren Volumen an, indem sie die einzelnen Komponenten mit Kapillaren tropfenweise in die Röhrchen einfüllen. Im Prinzip weichen diese Verfahren zwar nicht von der Originalmethode ab. Es liegt aber in der Natur der Sache, daß das Arbeiten mit minimalen Mengen auf Kosten quantitativer Exaktheit erfolgt. Ueberdies ist eine Venaepunctio ein so einfacher Eingriff, daß man dabei in praxi kaum je auf ernstere Schwierigkeiten stoßen wird. Dabei gewinnt man stets genügend Serum, daß man mit einer und derselben Probe im Bedarfsfall die Reaktion wiederholen und somit auch stets genügend Testmaterial für die für jede Serie geforderte Reaktion mit sicher positiven und sicher negativen Fällen aufbewahren kann. *R. Müller* verwendet bei seinen Modifikationen aktive Seren. Bei entsprechender quantitativer Einstellung des hämolytischen Systems und Anwendung von alkoholischem Rinderherzextrakt soll dabei die Gefahr unspezifischer Hemmungen vermieden werden.

Was weiter die Verwendung kleinerer Serummengen anbetrifft, so ist in letzter Zeit *Wassermann* selbst dazu übergegangen, mit der Hälfte des früher angegebenen Gesamtvolumens zu arbeiten, also mit 2,5 statt 5 ccm. Die Konzentration der einzelnen Lösungen 20% Serum, 10% Komplement etc. ist dabei dieselbe geblieben *(Wassermann* und *Lange)*.

Bald nachdem die *Wassermann*'sche Reaktion allgemein eingeführt und ihre außerordentliche praktische Bedeutung erkannt worden war, machte sich das Bedürfnis geltend, sie auch *quantitativ* zu gestalten, um aus dem Stärkegrad der Reaktion praktische Schlüsse ganz besonders in bezug auf die Wirksamkeit der eingeleiteten Therapie ziehen zu können. Die einen Autoren suchten das durch Verwendung abgestufter Mengen des Patientenserums zu erreichen, andere verwendeten wechselnde Extraktmengen, wieder andere absteigende Dosen von Komplement, endlich wurde vorgeschlagen, mehrere Komponenten kombiniert abzustufen. In den meisten Instituten pflegt man heute mit absteigenden Dosen Extrakt zu arbeiten, d. h. diejenige Menge von Extrakt zu bestimmen, die eben noch mit dem Serum Hemmung der Hämolyse ergibt. Es empfiehlt sich ferner, mit mehreren Extrakten gleichzeitig zu arbeiten, da die Erfahrung gelehrt hat, daß nicht alle Extrakte gleichwertig sind, mit anderen Worten, die einen Sera mit einem, die anderen mit einem anderen Extrakt stärker reagieren.

Sormani und *Thomsen* und *Boas* wiesen zuerst auf die Notwendigkeit hin, das Komplement zu titrieren und nur mit der eben zur Hämolyse nötigen Menge, meist 0,05 ccm zu arbeiten. Dabei erhalten sie wesentlich feinere Ausschläge. *Sormani* titriert das Komplement mit 10—12fach sensibilisierten Blutkörperchen und arbeitet demgemäß auch im Hauptversuch mit der 10—12fachen Ambozeptordosis. Die Hämolyse verläuft dabei wesentlich schneller und es ergeben sich viel weniger Uebergänge zwischen kompletter Hämolyse und völliger Hemmung.

Eine Nachlösung, d. h. fortschreitende langsame Auflösung noch ungelöster Blutkörperchen nach beendigter Reaktion ist nicht zu befürchten. Die Verwendung großer Ambozeptordosen hat überdies den Vorteil, daß hiebei ein eventueller Gehalt an Normalambozeptoren bei dem zu prüfenden Patientenserum viel weniger störend wirkt als bei Methoden, die nur mit der zweifachen Ambozeptordosis arbeiten. *Sormani* verwendet zur quantitativen Prüfung fünf Abstufungen von Alkohol-Extrakt und ist in neuerer Zeit dazu übergegangen, mit kleinen Dosen zu arbeiten. Er erzielt sehr konstante Resultate, die von *Peneke* bestätigt wurden.

Thomsen-Boas arbeiten bei konstanter Extraktmenge mit absteigender Dosis von Patientenserum. Letztere Autoren bestimmen den Grad der Reaktion kolorimetrisch an einer zu jeder Serie mit den gleichen verwendeten Blutkörperchen hergestellten Hämoglobinskala, indem sie den Farbenton der über den ungelösten Blutkörperchen stehenden Flüssigkeit mit der entsprechenden Hämoglobin-Konzentration (von 0—100%) vergleichen. So einleuchtend dieses Verfahren ist, so scheint es mir doch angesichts der zahlreichen von Serie zu Serie wechselnden Versuchsbedingungen, wie sie sich bei der W.-R. nicht vermeiden lassen, eine Exaktheit vorzuspiegeln, die der Wirklichkeit kaum entsprechen dürfte. *Boas* gibt zu, daß die Schwankung bei wiederholten Prüfungen eines und desselben Serums in verschiedenen Serien durchschnittlich 22% beträgt.

Beim Durchlesen der Literatur der verschiedenen Modifikationen bekommt man den Eindruck, daß sie alle brauchbare Resultate ergeben können, vorausgesetzt, daß sie von einem geübten, exakten Beobachter ausgeführt werden. Jeder einzelne Untersucher wird diejenige Methode bevorzugen, in der er die meiste praktische Erfahrung hat.

Die Technik, wie sie seit Jahren im *Zürcher Hygiene-Institut* geübt wird, ist folgende:

In einem Vorversuch wird das Komplement gegen Hammelblutkörperchen, die mit der vier- bis sechsfachen Titerdosis Ambozeptor sensibilisiert worden sind, austitriert. Gleichzeitig wird je eine entsprechende Reihe absteigender Komplementdosen mit dem Extrakt angesetzt und zwar mit der Extraktdosis, die im Hauptversuch zur Anwendung kommt. Die Gebrauchsdosis beträgt $^2/_3$ der bei der Prüfung des Extraktes auf Eigenhemmung eben nicht mehr selbst hemmenden Menge. Nach einer Stunde Inkubation werden die sensibilisierten Blutkörperchen zugesetzt. Auf diese Weise wird diejenige Menge Komplement bestimmt, die vom Extrakt allein verbraucht wird. Die Ablesung erfolgt jeweilen eine Stunde nach dem Zusatz des hämolytischen Systems.

Schema des Vorversuches.

Tabelle V.

I. *Titration des Komplements mit sensibilisierten Blutkörperchen.*

Komplement auf 1 ccm mit NaCl ergänzt	Kochsalzlösung		Sensibilisierte Blutkörperchen $2^1/_2$%
0,08	2 ccm	1 Stunde 37°.	2 ccm
0,06	2 ccm		2 ccm
0,04	2 ccm		2 ccm
0,02	2 ccm		2 ccm

II. *Titration des Komplements mit sensibilisierten Blutkörperchen in Gegenwart von Extrakt.*

Komplement mit NaCl auf 1 ccm ergänzt	Extrakt-verdünnung	NaCl-Lösung		Sensibilisierte Blutkörperchen $2^1/_2$ %
0.08	1 ccm	1 ccm	1 Stunde 37 °	2 ccm
0.06	1 ccm	1 ccm		2 ccm
0.04	1 ccm	1 ccm		2 ccm
0.02	1 ccm	1 ccm		2 ccm

Meist zeigt sich, daß bei der Reihe mit Extrakt die komplett lösende Dosis Komplement um 0,02 ccm höher liegt als bei der einfachen Hämolyse-Reihe. In seltenen Fällen konnten wir beobachten, daß das Komplement gegenüber dem einen oder andern Extrakt so empfindlich ist, daß es erst mit 0,08 ccm oder überhaupt keine vollständigen Hämolysen ergab. Ein solches Komplement ist dann zum Versuch ungeeignet und muß durch ein neues Gemisch ersetzt werden. In der Regel ergeben bei der einfachen hämolytischen Reihe sämtliche Röhrchen, bei der Reihe mit Extrakt noch 0,04 ccm Komplement Hämolyse. Zum Hauptversuch verwenden wir dann 0,05 Komplement. Wir verwenden absichtlich nicht die durch den Vorversuch bestimmte Grenzdosis, sondern einen kleinen Ueberschuß, da man, wie *Wassermann* und seine Mitarbeiter mit Recht betonen, besonders mit einem zu scharf eingestellten System stets der Gefahr atypischer Reaktionen ausgesetzt ist. Dies muß unbedingt vermieden werden. Der Fehler, trotz bestehender Lues eine negative Reaktion zu erhalten, ist weniger schwerwiegend, als umgekehrt auf Grund unspezifischer Reaktion Lues zu diagnostizieren.

Im Hauptversuch werden konstante Mengen Serum (0,1), mit zweierlei Dosen von Extrakt geprüft. Und zwar verwenden wir die bei der Vorprüfung festgestellte Gebrauchsdosis und die Hälfte davon. Wie schon erwähnt, arbeiten wir stets mit drei Extrakten. 1. einem cholesterinisierten Extrakt aus Menschenherz, 2. einem alkoholischen Extrakt aus Luesleber und 3. einem nach *Kolle* und *Stiner* hergestellten Extrakt aus Luesleber. Das Komplement wird in der im Vorversuch bestimmten Menge zugefügt. Das „1. System", also das Serum-Extrakt-Komplementgemisch kommt nun für 1 Stunde in den Thermostaten. Unterdessen werden Blutkörperchen und Ambozeptor in der für die ganze Untersuchungsserie berechneten Menge gemischt. Die Blutkörperchen werden wie im Vorversuch mit der 4—6fachen Titerdosis Ambozeptor sensibilisiert in Anlehnung an *Sormani*. Durch das Hinzufügen von schon sensibilisierten Blutkörperchen zum 1. System wird die Hämolyse wesentlich beschleunigt. Die Ablesung erfolgt, wenn sämtliche Kontrollen vollständig gelöst sind, was meist in einer Stunde der Fall ist.

Schema des Hauptversuches.

Tabelle VI.

	Serum	Extrakt	Komplement 5%	Sensibilisierte Blutkörperchen 2½%
		Herzextrakt		
	0,1 + 0,9 NaCl	0,2 + 0,8 NaCl	1 ccm	2 ccm
	0,1 + 0,9 NaCl	0,1 + 0,9 NaCl	1 ccm	2 ccm
		Leberextrakt I		
	0,1 + 0,9 NaCl	0, 1 + 0,9 NaCl	1 ccm	2 ccm
	0,1 + 0,9 NaCl	0,05 + 0,95 NaCl	1 ccm	2 ccm
		Leberextrakt II		
	0,1 + 0,9 NaCl	0, 1 + 0,9 NaCl	1 ccm	2 ccm
	0,1 + 0,9 NaCl	0,05 + 0,95 NaCl	1 ccm	2 ccm
S_1	0,2 + 0,8 NaCl	1 ccm NaCl	1 ccm	2 ccm
S_2	0,2 + 0,8 NaCl	1 ccm NaCl	1 ccm	1 ccm nicht sensibilisierte Blutkörp. 5% | 1 ccm NaCl
E_1	1 ccm NaCl	Herzextrakt 0,2 + 0,8 NaCl	1 ccm	2 ccm
E_2	1 ccm NaCl	Leberextrakt I 0,1 + 0,9 NaCl	1 ccm	2 ccm
E_3	1 ccm NaCl	Leberextrakt II 0,1 + 0,9 NaCl	1 ccm	2 ccm
	1 ccm NaCl	1 ccm NaCl	1 ccm	2 ccm
	1 ccm NaCl	1 ccm NaCl	1 ccm	1 ccm nicht sensibilisierte Blutkörp. | 1 ccm NaCl

Wie aus dem Schema ersichtlich, verwenden wir folgende Kontrollen.

S_1. Sas Serum soll in der doppelten Dosis ohne Extrakt kein Komplement verbrauchen (Eigenhemmung).

S_2 ist Prüfung auf Normalambozeptor, da nicht sensibilisierte Blutkörperchen zugefügt werden. Wenn trotz dringendem Verdacht auf Lues die Wassermann-Reaktion negativ ausgefallen ist, diese Kontrolle aber trotz fehlendem Immunambozeptor komplette Hämolyse ergeben hat, so liegt die Möglichkeit vor, daß eine eventuell positive Reaktion durch Ambozeptorüberschuß verdeckt wurde. In diesem Fall muß dem Serum der Normalambozeptor nach *Mintz* oder *Rossi* durch Vordigerieren mit Hammelblutkörperchen entzogen werden. Wir beobachteten übrigens nie, daß ein solches Serum nachher positiv reagiert hat, wohl aber wurden schwach positiv reagierende Sera (s. später) durch diese Vorbehandlung zu stark positiven. Häufig aber machten wir die Erfahrung, daß die Sera durch diese Prozeduren eigenhemmend werden.

Als Serienkontrollen werden angesetzt: Die Extrakte in der oberen Gebrauchsdosis und das hämolytische System mit und ohne Ambozeptor. Sie sollen mit den Ergebnissen des Vorversuches übereinstimmen. Nur wenn Extrakt und Serumkontrolle (S_1) einwandfreie Hämolysen ergeben, kann die Ablesung der Reaktion erfolgen.

Die Resultate der Reaktion registrieren wir folgendermaßen:

Komplette Hemmung der Hämolyse in sämtlichen sechs Röhrchen: *positiv.* Hemmung nur mit der größeren Extraktdosis oder nur mit zwei von drei Extrakten (in mindestens drei Röhrchen): *schwach positiv.* Hemmung nur mit einem Extrakt, oder nur mit den größeren Dosen zweier Extrakte: *fraglich.*

Nur wenn es sich um sichere Luetiker handelt, die in früheren Untersuchungen deutlich positiv reagiert hatten und die zur Kontrolle der Behandlung zur Untersuchung kommen, berichten wir bei so schwachen Ausschlägen: *sehr schwach positiv.*

Im andern Fall lautet die Antwort fraglich und wir empfehlen dem einsendenden Arzte Wiederholung der Reaktion zu einem späteren Zeitpunkt. Häufig wiederholen wir, wenn uns genügend Material übrig geblieben ist, die Reaktion mit dem gleichen Serum in einer neuen Serie. In den allermeisten Fällen war dabei das Resultat dasselbe.

Komplette Hämolyse in allen Röhrchen: *negativ.*

Wir halten diese Abstufung in vier Grade der Reaktion: positiv, schwach positiv, fraglich (resp. sehr schwach positiv), negativ für die Praxis durchaus genügend, da die Tendenz immer mehr darauf hinzielt bei einem Luespatienten negative Reaktionen zu erzielen.

Da das Arbeiten mit größeren Quantitäten, also nach der Originalmethode in einem Gesamtvolumen von 5 ccm die beste Gewähr für exaktes quantitatives Abmessen der einzelnen Komponenten bietet, so setzen wir nur ausnahmsweise, wenn wenig Serum zur Verfügung steht, die Reaktionen in kleineren Volumen, sei es in 2,5 ccm, sei es in 1 ccm Gesamtmenge an, selbstverständlich unter Innehaltung der gleichen Konzentration wie im großen Versuch.

III. Teil.

Die praktische Bedeutung der Wassermann-Reaktion.

In Anbetracht der Tatsache, daß es sich bei den Substanzen, die in einem Serum die positive Wassermann-Reaktion bedingen, den „Reaginen", nicht um gegen die Lueserreger spezifisch eingestellte Antikörper handelt, machten sich begründete Zweifel an der praktischen Brauchbarkeit der Reaktion geltend. Die Erfahrung der letzten Jahre aber, die Anwendung der Reaktion an wohl hunderttausenden von Fällen, hat diese Bedenken endgiltig gehoben. Die *Wassermann*sche Reaktion ist zwar *nicht spezifisch,* sie ist aber in so *hohem Maße charakteristisch* für Syphilis, daß Fehldiagnosen, d. h. stark positive Reaktion bei sicher nicht Syphilitischen wohl zu den seltensten, praktisch nicht in Betracht kommenden Ausnahmen gehören dürften (s. weiter unten!).

Bruck hat aus der Literatur 4432 „Kontrollfälle" zusammengestellt, zu denen 596 eigene kommen, Fälle, die weder klinisch noch anamnestisch luesverdächtig waren, im ganzen also 5028. Davon reagierten nur 59 mehr oder weniger deutlich positiv, meist handelte es sich dabei entweder um Scharlach oder schwere konsumptive Krankheiten, die gelegentlich (s. später) unspezifische Hemmungen ergeben können. Es ist überdies zu bedenken, daß bei Lues die Anam-

nese oft völlig versagt, ganz besonders beim weiblichen Geschlecht, so daß in Anbetracht dessen Lues kaum je mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. *R. Müller* verlangt darum mit Recht bei der Auswahl solcher „Kontrollfälle" sehr strenge Kritik, Ausschluß aller Fälle mit anderweitiger allgemeiner Erkrankung und besonders von Individuen, deren Beruf die Infektionsmöglichkeit mit Lues nahelegt. Er fand unter seinem Material von 2000 Fällen einmal eine einwandfreie positive Reaktion und möchte diesen Fall trotz Fehlens aller klinischen Anhaltspunkte mit größter Wahrscheinlichkeit als latent luetisch auffassen. *Boas* fand unter 1064 Fällen einmal positive Reaktion. Es handelte sich um Scharlach.

Ist nach alledem die Möglichkeit, daß positive Wassermann-Reaktion bei Gesunden vorkommt, äußerst gering, um nicht zu sagen völlig ausgeschlossen, so frägt es sich nunmehr, gibt es andere Erkrankungen außer Syphilis, die regelmäßig oder doch sehr häufig positive Wassermann-Reaktion geben? Das wäre vor allem die *Framboesie* zu erwähnen, die aber als Tropenkrankheit für Europa nicht in Betracht kommt. Ferner reagiert nicht zu selten *Malaria* positiv, freilich nur in der Minderzahl der Fälle. Bei uns kamen sechs Fälle zur Untersuchung, von denen einer positiv reagierte. Eine große Zahl von Beobachtern fand bei *Lepra* und zwar besonders bei *Lepra* tuberosa positive Reaktion, wenn auch nicht so häufig wie bei Lues. *Much* und *Eichelberg* berichteten über häufig positive Reaktionen bei *Scarlatina*. Zahlreiche Nachprüfungen ergaben aber, daß dieser Befund nur ausnahmsweise und was besonders betont werden muß, nur im akuten Stadium zu erheben ist, stets aber in der Rekonvaleszenz negativ wird. Die häufigen positiven Reaktionen nach *Much-Eichelberg* sind wohl in deren Versuchsanwendung (hohe Dosen vom Serum, 0,4 ccm) begründet. Schwere konsumptive Krankheiten, Tumoren, hochgradige Phthisen und dergleichen können gelegentlich positiv reagieren. Diese Beobachtungen leiten uns über zur Bedeutung der Wassermann-Reaktion an der Leiche. So sicher und sozusagen eindeutig die Wassermann-Reaktion mit dem Serum Lebender zu verwerten ist, so große Vorsicht ist bei ihrer Bewertung geboten, wenn man mit *Leichenserum* arbeitet. Viele Leichenseren zeigen Eigenhemmung. Wieder andere geben unspezifische, partielle Reaktionen. Es wurde aber auch komplette Ablenkung in Fällen beobachtet, die pathologisch-anatomisch nicht den geringsten Anhaltspunkt für Lues ergaben. Meist handelte es sich hiebei um Tuberkulose, Pneumonie oder maligne Tumoren.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Reaktion mit Leichenserum nicht sicher verwertet werden kann. Seren von Gesunden reagieren stets negativ. Serum von Schwerkranken und in der Agonie reagiert in seltenen Fällen (nach *R. Müller* in 2%) positiv. Hierbei ist die Reaktion meistens sehr schwach. Positive Wassermann-Reaktion findet sich nur bei *Lues, Framboesie,* gelegentlich auch bei *Lepra* und *Malaria,* ausnahmsweise bei Scharlach. Da aber diese Krankheiten kaum je differentialdiagnostisch in Betracht kommen, so erscheint die praktische Brauchbarkeit und Zuverlässigkeit der Wassermann-Reaktion genügend gewährleistet.

Man muß sich freilich stets vor Augen halten, daß die Reaktion nur eine konstitutionelle und keine topische Diagnose erlaubt. Das heißt: ein positiver Wassermann gibt nur an, daß der betreffende Patient syphilitisch infiziert ist; sie sagt nicht aus, ob z. B. ein Geschwür syphilitischen Ursprungs sei.

Wie sehr man sich vor zu weit gehenden diagnostischen Schlüssen hüten muß, zeigen zwei Fälle, die *Bruck* in seiner Monographie anführt.

1. Neben Leukoplakie ein Geschwür der Zunge, stark positive Wassermann-Reaktion. Das Geschwür erwies sich als *Karzinom* (Beobachtung *Ledermann*).

2. Zweifelhafte Geschwüre an der Zunge und am Velum palatinum; deutliche Narbe eines tubero-serpiginösen Syphilids am Unterschenkel. Wassermann-Reaktion +. Im Ausstrich der Geschwüre massenhafte Tuberkelbazillen.

Die Beobachtungen an unserem Material erstrecken sich bis Ende Mai 1914 auf eine Gesamtzahl von 10,193 Untersuchungen. Die Fälle werden uns teils von den Kliniken und Spitälern, teils von praktischen Aerzten eingesandt. Daß dabei die mangelnde Einheitlichkeit der anamnestischen und klinischen Angaben sowie der Diagnosestellung der statistischen Verarbeitung größere Schwierigkeiten bereitet, als wenn nur das Material einer einzigen Klinik herangezogen würde, liegt in der Natur der Dinge.

I. Reaktion in den einzelnen Stadien der S.

A. *Primärstadium.*

Eine positive Reaktion tritt in der Regel erst in der sechsten Woche post infektionem auf. Sie ist der Ausdruck der erfolgten Generalisierung des Virus im Gesamtkörper, während die in der ersten Zeit im Geschwür lokalisierten Spirochäten noch keine Allgemeinreaktion, keine Bildung von Reaginen bewirkt. *Bruck* und *Neißer* konnten das durch ihre Affenversuche bestätigen. Mit dem Eintritt der positiven Reaktion wurden die inneren Organe des infizierten Tieres verimpfbar. Wurde durch intravenöse Injektion künstlich eine generalisierte Infektion gesetzt, so wurde die Reaktion schnell, oft schon nach acht Tagen, positiv.

Bei Indurationen ist zur *Syphilis-Diagnose Nachweis der Spirochäten* mit dem *Burri*'schen Verfahren oder mit Hilfe des Dunkelfeldes der Wassermann-Reaktion vorzuziehen. Spirochätenbefund bei negativem Wassermann gibt die besten Aussichten zur Präventivbehandlung. Einzelne Autoren glaubten, in solchen Fällen durch Exzision des Primäraffektes das Konstitutionellwerden der Lues zu verhüten. Eine Sicherheit gibt diese Therapie nicht, da doch schon Spirochäten in die Zirkulation gelangt sein können, wegen ihrer geringen Menge aber noch nicht Anlaß zur Bildung von Reaginen gegeben haben. Daß positiver Wassermann bei Lues I schon ein Zeichen von Durchseuchung des Gesamtorganismus ist, geht ferner aus der Tatsache hervor, daß ihm meist nach kurzer Zeit der Ausbruch des Exanthems folgt.

Bei uns gelangten insgesamt 126 Fälle von Primäraffekt zur Untersuchung. Davon reagierten:

stark positiv	77	(61,1%)
schwach positiv	11	(8,7%)
fraglich	5	(4,0%)
mit Kuppe (d. h. mit inkompletter Lösung in einem Röhrchen	1	(0,8%)
negativ	32	(25,4%)

also einwandfrei + 69,8%, negativ 25,4%.

Angesichts des Umstandes, daß die Fälle sehr verschieden lange Zeit nach der Infektion untersucht werden, und daß sich sehr oft das Datum der Infektion nicht eruieren läßt, hat ein Vergleich mit den Prozentzahlen anderer Beobachter keinen Wert. Das geht auch daraus hervor, daß die Angaben über den Prozentsatz positiver Reaktionen bei Lues I zwischen 8 und 90% schwanken. Früher als sechs Wochen nach der Infektion reagierten, soweit in unserem Material Angaben über das Infektionsdatum vorliegen, fünf Fälle positiv und zwar einer nach zwölf, zwei nach vierzehn Tagen, einer nach drei und einer nach vier Wochen. — Bei den negativen Fällen lag die Infektion einmal zehn Tage, dreimal vier Wochen, einmal sechs Wochen, einmal sogar 50 Tage zurück. Bei einem der nach vier Wochen noch negativ reagierenden Fälle brach nach sieben Wochen das Sekundär-Exanthem aus, nach acht Wochen war die Reaktion stark positiv.

Zusammenfassend ist also über die Wassermann-Reaktion bei Induration zu sagen, daß sie in der Regel spätestens sechs Wochen nach der Infektion positiv ist. Vor dieser Zeit spricht negativer Ausfall der Reaktion *niemals gegen Lues.*

B. *Sekundärlues.*

Im manifesten Stadium der Lues II ist die W.-R. sozusagen ausnahmslos positiv und zwar erreicht sie hier, quantitativ gemessen, die höchsten Grade. Ist sie negativ, so handelt es sich entweder um Rezidive früher behandelter oder noch in Behandlung stehender Patienten, oder die Symptome sind sehr geringgradig, singuläre, makulöse oder papulöse Exantheme von gutartigem klinischem Charakter. Meist wird hier bei fortgesetzter Beobachtung die Reaktion nachträglich doch noch positiv. Einzelne Fälle von Lues maligna können nach *R. Müller* dauernd negativ reagieren. Die Diagnose wird hier trotzdem sicher zu stellen sein. Von den bei uns zur Untersuchung gelangten 387 Fällen von manifester Lues II reagierten

stark positiv	364	(94,1%)
schwach positiv	18	(4,6%)
mit Kuppe	1	(0,3%)
fraglich	1	(0,3%)
negativ	1	(0,8%)

also einwandfrei positiv 98,7%, negativ 0,8%.

Nähere Angaben über die drei negativen Fälle waren leider nicht erhältlich.

Während bei universellem Exanthem mit breiten Kondylomen mit positivem Spirochätenbefund die Diagnose Syphilis ohne weiteres gestellt werden kann, ist

doch die Wassermann-Reaktion für die Diagnose bei atypischem Exanthem der verschiedensten Art, Psoriasis, Rubeolae, Variola u. a. m. von der allergrößten Bedeutung geworden. Negativer Ausfall der Reaktion bei bestehendem verdächtigem Exanthem spricht gegen Lues, wiederholt negative Reaktion läßt diese Diagnose mit der allergrößten Wahrscheinlichkeit ausschließen. Umgekehrt wird man sich freilich auch davor hüten müssen, auf Grund der W.-R. eine topische Diagnose zu stellen.

C. *Tertiärstadium.*

In den Fällen von Lues III ist der Prozentsatz der positiven Reaktionen nach der übereinstimmenden Erfahrung zahlreicher Beobachter etwas geringer als beim Sekundärstadium. Das hat seinen Grund zum Teil darin, daß in vielen Fällen eine spezifische Behandlung vorausgegangen ist. So erzielte *Boas* bei 63 ganz unbehandelten Fällen in 100% positive Reaktion, während von 20 vorbehandelten Fällen 4 negativ reagierten. Dann ist aber auch zu bedenken, daß bei der tertiären Lues die Menge des Virus oft viel geringer ist wie bei Lues II. und daß sich die Spirochäten auf einen oder wenige Herde beschränken und hier ähnlich wie beim Primäraffekt mehr oder weniger aus der Zirkulation ausgeschaltet sind. Diese Annahme wird auch durch die Beobachtung von *Bermann*, der bei polysymptomatischer Lues III 93%, bei monosymptomatischer Lues III nur 37% Reaktionen fand, bestätigt.

Von unseren 189 Fällen von tertiärer Lues reagierten

stark positiv	151	(79,8%)
schwach positiv	25	(13,2%)
fraglich	5	(2,6%)
mit Kuppe	1	(0,5%)
negativ	7	(3,7%)

somit einwandfrei positiv 93,0%, negativ 3,7%.

Ganz besonders bei der tertiären Lues gilt der Grundsatz, daß Wassermann *nur luetische Infektion* anzeigt, daß aber die syphilitische Natur des vorliegenden Leidens nur unter Heranziehung aller weiteren diagnostischen Hilfsmittel und Ueberlegungen sichergestellt werden kann. Negative Reaktion spricht nur in bedingtem Maße gegen die Diagnose Syphilis.

D. *Paralysis progressiva.*

Der enge Zusammenhang der progressiven Paralyse mit Syphilis wurde schon durch die ersten Arbeiten *Wassermann*'s und seiner Mitarbeiter serologisch erwiesen. Spätere Untersucher fanden in immer höherem Prozentsatz positive Reaktion und zwar sowohl mit Serum wie mit Liquor cerebro-spinalis. Was die Reaktion des Liquor anbetrifft, so fiel sie anfänglich, als noch mit den bei der Serumprüfung üblichen Dosen von 0,2 ccm gearbeitet wurde, nicht zu selten negativ aus. Seit man aber dazu überging, größere Dosen, bis zu 1 ccm anzuwenden, vermehrte sich der Prozentsatz der positiven Reaktionen und erreichte die Zahl der mit Serum positiv erhobenen Befunde. Im Gegensatz zur Serum-Reaktion gestattet die Prüfung des Liquor eine topische Diagnose, d. h. ein posi-

tiver Wassermann mit Liquor deutet auf einen syphilitischen Prozeß im Zentralnervensystem. Parallel damit geht eine Vermehrung des Globulingehaltes (*Nonne-Apelt*, Phase III) und der Zellen. Bei Verdacht auf Paralyse gibt uns die Wassermann-Reaktion des Blutes nur an, daß der Patient syphilitisch ist. Negative Reaktion des Liquors (auch mit großen Dosen!) würde mit größerer Wahrscheinlichkeit die Diagnose Paralyse ausschließen lassen. Da im allgemeinen die Reaktion des Liquor bei Paralyse sehr stark ist, wurde sie nach *Hauptmann*'s Auswertungsmethode auch zur Differentialdiagnose gegenüber Lues cerebrospinalis herangezogen, wo sie seltener und bei positivem Ausfall quantitativ geringer sein soll. In jüngster Zeit haben *Dreyfus* und *Altmann* das Verhalten des Liquor bei Sekundärlues geprüft und in hohen Dosen in einzelnen Fällen positive Reaktion erzielt, ohne die geringsten Symptome vonseiten des Zentralnervensystems. Ob solche Patienten Anwärter späterer Paralyse sind, kann nur langjährige Beobachtung entscheiden. Daß ein positiver Ausfall der W.-R. mit Liquor nicht streng eine spezifische Erkrankung des CNS beweist, zeigt auch die Beobachtung von *Zalociecki*, wo u. a. bei tuberkulöser Meningitis bei luetischen Patienten die Reagine mit der entzündlichen Transsudation in den Liquor übergingen.

In unserem Material finden sich mit der sicheren Diagnose Paralyse 70 Proben von Liquor und 121 Blutproben. Der Liquor cerebro-spinalis reagierte

stark positiv	54 (5 mal nur 0,2)	77,1%
schwach positiv	1	1,4%
fraglich	2 (1 mal nur 0,2)	2,9%
mit Kuppe	1	1,4%
negativ	12 (3 mal nur 0,2)	17,5%

also einwandfrei positiv 78,5%, einwandfrei negativ 17,5%

Von den Blutproben reagierten

stark positiv	90	74,4%
schwach positiv	10	8,3%
fraglich	4	3,3%
negativ	17	14,0%

also einwandfrei positiv 82,7%, negativ 14,0%.

Die im Vergleich zu anderen Autoren geringe Zahl von positiven Reaktionen mag zum Teil davon herrühren, daß es sich um sehr ungleichartiges Material, in vielen Fällen nur um beginnende Paralyse handelt, zum Teil daher, daß die Diagnose Paralyse wohl nicht immer absolut sicher gestellt war. Diejenigen Fälle, die uns von der psychiatrischen Klinik eingesandt wurden, reagierten ausnahmslos positiv.

44 mal wurde Blut und Liquor desselben Patienten untersucht. Dabei reagierten

Blut und Liquor positiv	34 =	77,3%
Blut +, Liquor —	2 %	4,5%
(geprüft Liquor zu 0,4)		
Blut —, Liquor +	4 =	9,1%
Blut und Liquor negativ	4 =	9,1%

Welche Fälle von Paralyse negative Reaktion ergeben und aus welchem Grunde, entzieht sich vorläufig unserer Beurteilung. Es wäre daran zu denken, daß eine Beziehung besteht zwischen Reaktion und der Zahl und Ausdehnung der pathologisch-anatomischen Veränderungen und Spirochätenherde; gelingt doch auch der Nachweis der Spirochäten nicht in jedem Falle *(Levaditti-Marie, Noguchi)*.

Mit unsicherer Diagnose auf Paralyse wurde 69 mal Liquor und 170 mal Serum untersucht. Hievon reagierte der Liquor

stark positiv	20 mal
schwach positiv	1 „
fraglich	2 „
negativ	46 „

Von den Serumproben waren

stark positiv	44 Fälle
schwach positiv	10 „
mit Kuppe	1 Fall
fraglich	7 Fälle
negativ	108 „

Blut und Liquor desselben Patienten gelangten 30 mal zur Untersuchung.

Blut und Liquor positiv	8 Fälle
Blut pos., Liquor neg.	1 Fall
Blut neg., Liquor pos.	1 Fall
Blut und Liquor negativ	22 Fälle

Aus dieser Zusammenstellung ist die große Bedeutung der W.-R. für die Diagnose der progressiven Paralyse ohne weiteres ersichtlich.

E. *Tabes dorsalis.*

Weniger häufig wie bei Paralyse ist die W.-R. bei Tabes dorsalis positiv. Das mag seinen Grund darin haben, daß die direkt auf Spirochäten zu beziehenden anatomischen Veränderungen quantitativ viel geringer sind. Im Gegensatz zur Paralyse fand *Noguchi* nur in verhältnismäßig seltenen Fällen Spirochäten. Ein großer Teil der negativen Reaktionen ist auf Rechnung vorausgegangener spezifischer Behandlung zu setzen. *Boas* gibt folgende Zahlen:

Behandelte Fälle	positiv 11	negativ 15 Fälle
unbehandelte Fälle	positiv 17	negativ 0 „
	28 (65,1%)	15 (34,9%)

Unser eigenes Material ergibt auffallende Uebereinstimmung mit diesen Zahlen. Mit der sicheren Diagnose Tabes gelangten 172 Fälle zur Untersuchung, 160 mal Serum, 12 mal Liquor. Von den erstgenannten reagierten

stark positiv	70	43,8%
schwach positiv	32	20,0%
fraglich	6	3,8%
mit Kuppe	3	1,9%
negativ	49	30,6%

also einwandfrei positiv 63,8%, negativ 30,6%.

Auffallend ist die große Zahl schwach positiver Fälle, eine Beobachtung, die im Einklang mit dem Ergebnis anderer Autoren steht. So fand *R. Müller* bei seinem Material 22,7% schwacher zum Teil nur spurenweiser Reaktion. Auch mit Liquor cerebrospinalis ist die Reaktion nie so stark wie bei Paralyse. Hier ist Arbeiten mit hohen Dosen besonders indiziert. Von unseren Untersuchungen mit Liquor konnten sechs nur mit kleinen Mengen angesetzt werden, fünf waren negativ, eine ergab „Kuppe", während die zwei Proben, die mit 1,0 ausgeführt werden konnten, beide in dieser Dosis stark positiv reagierten.

Mit unsicherer Diagnose gelangten zweimal Liquor (einmal fraglich, einmal negativ) und 91 Blutproben zur Untersuchung. Davon reagierten

stark positiv	24 Fälle
schwach positiv	10 „
Kuppe	6 „
fraglich	3 „
negativ	48 „

Lues congenita.

Hereditäre Syphilis reagiert nach der übereinstimmenden Erfahrung aller Beobachter mit wenigen Ausnahmen und meist quantitativ sehr stark positiv. Von unseren eigenen 151 Fällen reagierten:

stark positiv	103	68,2%
schwach positiv	21	13,9%
fraglich	3	2,0%
mit Kuppe	4	2,6%
negativ	20	13,2%

also einwandfrei positiv 82,1%, negativ 13,2%.

Lues latens.

Als latent luetisch bezeichnet man im strengen Sinne des Wortes einen Patienten, der an Syphilis leidet, ohne manifeste Symptome der Krankheit darzubieten. Da aber ein sicheres Kriterium dafür fehlt, ob eine Syphilis wirklich abgeheilt sei, wird man gut tun, jeden Menschen, der sich einmal mit Syphilis infiziert hat, als latent luetisch anzusehen. In wie weit die *Wassermann*'sche Reaktion berufen ist, diese Frage definitiv zu entscheiden, darüber sind die Akten noch nicht geschlossen. Ein einmaliger negativer Ausfall sagt gar nichts aus, er kann durch eine eben beendigte Kur bedingt sein. Es sind auch viele Fälle beobachtet, in denen eine ganz unbehandelte Syphilis im Latenzstadium vorübergehend negativ reagierte. Ein Umschlag zu positiver Reaktion erfolgt, namentlich in der sog. Frühlatenz, d. h. 3—4 Jahre nach der Infektion, sehr häufig, ja der Umschlag geht oft dem Ausbruch neuer Manifestationen voraus. Sehr lehrreich sind die Beobachtungen von *Boas*. Von 65 Syphilitikern des Frühstadiums, die nach Behandlung negativ reagierten, boten 62 nach 1—2 Monaten wieder positive Reaktion, acht davon hatten gleichzeitig Rezidive, 19 wurden nicht weiter behandelt. Bei diesen stellte sich bis spätestens nach $1^1/_2$ *Monaten* Rezidive ein.

In der Spätlatenz wird ein Rückschlag einer negativ gewordenen Reaktion zu positivem Ausfall seltener beobachtet. Patienten, die länger wie drei Jahre rezidivfrei geblieben sind bei beständig negativer Wassermann-Reaktion können im allgemeinen als geheilt betrachtet werden; Umschlag zu positiver Reaktion, neue manifeste Erscheinungen kommen allerdings auch dann vor, solche Fälle gehören aber zu den größten Seltenheiten. Man wird sich immerhin auch hier nur mit der größten Reserve für Heilung aussprechen, da wir seit der relativ kurzen Zeit der praktischen Verwendung der Wassermann-Reaktion keine Erfahrung darüber haben, wie sich Tabes und Paralyse in bezug auf solche mit negativem Wassermann „ausgeheilte" Fälle verhalten. Die Tatsache, daß beginnende Tabes relativ häufig negativ reagiert, mahnt zur Vorsicht in der prognostischen Verwertung eines auch jahrelang negativen Reaktionsausfalles.

Wir haben 2539 Reaktionen bei Lues latens mit sichergestellter früherer Infektion zusammengestellt. Viele der Reaktionen wurden in Intervallen von 2—3 Monaten bei einem und demselben Patienten ausgeführt.

Stark positiv waren	614	24,2%
schwach positiv	388	15,3%
mit „Kuppe" reagierten	114	4,4%
fraglich reagierten	47	1,9%
negativ reagierten	1376	54,2%

Da aus den Berichten der Aerzte nur selten Angaben über das Alter der Infektion zu finden waren, mußte eine Einteilung in Früh- und Spätlatenz unterbleiben. Unter den 52% negativen Reaktionen finden sich viele Kontroll-Untersuchungen aus dem 2. und 3. Jahr der Beobachtung mit dauernd negativem Befund, die also wohl zum größten Teil „geheilte" Fälle und nicht mehr latente Luetiker betreffen. Die Reaktion ist bei latenter Lues selten so stark wie bei Patienten mit manifesten Symptomen. Dies ist auf die Behandlung zurückzuführen, auf deren Einfluß auf die Wassermann-Reaktion ich im letzten Kapitel zu reden komme. Es sei hier nur ausdrücklich auf den großen Prozentsatz schwach positiver Reaktionen im Vergleich zu stark positiven 15,3 : 24,2, also über $^3/_8$ aller positiven Ausschläge, hingewiesen.

Anhangsweise seien 1557 Untersuchungen erwähnt, bei denen uns vonseiten des einsendenden Arztes keine Angaben vorlagen oder bei denen durch die Reaktion die geringe Wahrscheinlichkeit einer luetischen Infektion ausgeschlossen werden sollte. Es reagierten:

238	Fälle	stark positiv
51	„	schwach positiv
71	„	fraglich
16	„	mit Kuppe und
1181	„	negativ.

In diesem Zusammenhange seien auch 140 Fälle erwähnt, bei denen teils klinisch und teils anamnestisch Lues ausgeschlossen war, teils *Syphiliphoben,* bei denen der Arzt zur Beruhigung des Patienten durch Wassermann-Reaktion ein weiteres Argument gegen die Phobie bekommen wollte. Davon reagierten fünf Fälle von „Syphiliphobie" positiv, einer fraglich, alle übrigen 134 Gesunden ne-

gativ. Aus diesen Zahlen geht der große Wert der Reaktion für die *Syphiliphobie* hervor und sie lehren deutlich, wie sehr zurückhaltend der Arzt mit dieser Diagnose sein soll. Dem Patienten selbst muß es eine Erlösung sein, auf diese Weise Gewißheit und sachgemäße Therapie zu erlangen.

In folgender Tabelle seien die Ergebnisse unserer Beobachtungen bei Lues nochmals zusammengefaßt.

Ausfall der Reaktion in den verschiedenen Stadien der Lues.

	positiv		schwaches positiv		Kuppe		fraglichs		negativ		Summe
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	
Lues I.	77	61	11	8,7	1	0,8	5	4,0	32	25,4	126
Lues II.	364	94,1	18	4,6	1	0,3	1	0,3	3	0,8	387
Lues III.	151	79,8	25	13,2	1	0,5	5	2,6	7	3,7	189
Lues hereditaria	103	68,2	21	13,9	4	2,6	3	2,0	20	13,2	151
Tabes Liquor	5	41,7	—	—	1	8,3	—	—	6	50,0	12
„ Serum	70	43,8	32	20,0	3	1,9	6	3,8	49	30,6	160
Paralyse Liquor	54	77,1	1	1,4	1	1,4	2	2,9	12	17,5	70
„ Serum	90	74,4	10	8,3	—	—	4	3,3	17	14,0	121
Lues latens	614	24,2	388	15,3	114	4,4	47	1,9	1376	54,2	2539
Summe	1528		506		126		73		1522		3755

Wassermann-Reaktion in den übrigen Gebieten der Medizin.

Im folgenden seien unsere Erfahrungen mit der *Wassermann*'schen Reaktion auf dem gesamten übrigen Gebiet der Medizin zusammengestellt.

Zirkulationssystem.

	Stark pos.	Schw. pos.	fragl.	Kuppe	neg.	Summe
Aortenaneurysma	15				16	31
Aorteninsuffiz.	32	5			20	57
Andere Herzaffekt.	7	2		1	52	62
Arteriosklerose	1	1		1	27	30
übrig. Zirkulationssystem	1				2	3

Aus den Zahlen geht die außerordentliche Bedeutung der Syphilis für die Aetiologie der Aorteninsuffizienzen und Aneurysmen hervor, auf die schon lange von klinischer Seite aufmerksam gemacht wurde. Die Wassermann-Reaktion hat die Richtigkeit dieser Vermutung zur Evidenz erwiesen. Unser Prozentsatz an positiven Fällen bei Aneurysma-Aortae wäre vermutlich noch höher, wenn es sich jedesmal um sicher diagnostiziertes Aneurysma gehandelt hätte. Im einen und andern Fall wurde aber wohl die Reaktion zur Differentialdiagnose gegen Mediastinaltumor herangezogen. Auffallend ist, daß die Reaktionen ausnahmslos stark positiv ausfielen, so daß man berechtigt ist, das Leiden direkt auf Lues zu beziehen und nicht etwa eine unabhängig davon bestehende latente Lues anzunehmen. Unsere Zahlen mit 48,4% positiven Fällen bei Aneurysma und 64,9% p. R. bei Aorteninsuffizienz stimmen gut überein mit den Erfahrungen anderer Beobachter. Bei Aortenfehlern und verwandten Krankheiten hatten z. B.:

	positive Reaktion	negative Reaktion
Boas	23	2
Scheidemantel	58	30
Massini	23	17
eigene Beobachtung	31	23

Die große Rolle der Syphilis bei Aortenerkrankungen erhellt auch aus der Angabe *Th. Deneckes,* daß diese Affektionen die häufigste Todesursache der Spätluetischen darstellt.

Zentralnervensystem.

	stark p.	schwach p.	fragl.	Kuppe	negativ	Summe
Lues cerebrospinalis						
Serum	44	10	7	1	108	170
Liquor	3	3	2		20	28
Tumor des Gehirns od. Rückenmarks						
Serum	9	3	1	1	77	91
Liquor	1		2		12	15
Encephalorrhagie	13		1	2	54	70
Meningitis Serum	3	2	1		24	30
Liquor	2		2		3	7
Multiple Sklerose						
Serum					26	26
Liquor		1			9	10
Poliomyelitis	3		2	1	5	11
Idiotie und Kretinismus	3	9	4	*44!*	105	165
Epilepsie Liquor	2			1		3
Serum	5		1		35	41
Psychosen (ohne Paralyse)						
Serum	14	1	3		130	148
Liquor	2	1			21	24
Uebrige Krankheiten						
Serum	4	2		1	59	65
Liquor	1					1

Was die *Lues cerebrospinalis* anbetrifft, so eignet sich unser Material wegen der verhältnismäßig geringen Zahl von Fällen und ferner aus dem Grunde, daß die Diagnose meist nicht mit Bestimmtheit gestellt war, nicht zu einer genaueren Analyse. Immerhin geht auch aus unseren Beobachtungen deutlich genug hervor, daß die Wassermann-Reaktion zur Differentialdiagnose gegenüber multipler Sklerose von grundlegender Bedeutung ist.

Von den drei positiv reagierenden Fällen von Poliomyelitis handelte es sich einmal sicher um Syphilis, auch der Vater des Patienten bot positiven Wassermann. Es ist bekannt, daß die Poliomyelitis im akuten Stadium positiv reagiert. Ob es sich bei unseren Fällen um akute Fälle handelte oder nicht, war leider aus den Angaben nicht zu erkennen.

Eine besondere Besprechung verlangen unsere Beobachtungen bei Idiotie und Kretinismus. Der größte Teil der Fälle gelangte anläßlich einer Sammelforschung auf Anregung von Herrn Dr. *Frey,* Aarau, über die Rolle der Lues bei angeborenem Schwachsinn zur Untersuchung. Auffallend ist hierbei der äußerst große Prozentsatz der „Kuppenreaktionen", die auf unspezifischer

Hemmung, meist eines, in seltenen Fällen beider verwendeten Luesleberextrakte (nie des Normalherzextraktes!) beruhten. Es ist nicht ausgeschlossen, daß auch die neun als schwach positiv registrierten Fälle als besonders stark ausgeprägte unspezifische Reaktionen aufgefaßt werden müssen. Diese Erfahrung lehrt bei Erkrankungen des Zentralnervensystems besonders vorsichtig in der Deutung nicht ganz stark positiver Reaktionen zu sein.

Ein interessantes Licht auf diese Beobachtungen werfen die Untersuchungen von *Froesch*, der mit einem künstlichen Antigen, einem Gemisch von oleinsaurem Natrium, Chelesterin und Lecithin mit dem Serum von Idioten, aber auch bei andern Krankheiten des C. N. S. Poliomyelitis, Epilepsie u. a. und bei Trauma des C. N. S. komplette Hemmung erzielte, während das gleiche Antigen durchaus nicht immer mit der Original-Wassermann-Reaktion parallele Ausschläge ergab.

Bei den Psychosen (ohne Paralyse) handelte es sich meist um Dementia alcoholica oder senilis mit mehr oder weniger starkem Verdacht auf Paralyse.

Von Polyneuritis wurden 13 Fälle untersucht, sämtliche reagierten *negativ*.

Haut- und Geschlechtskrankheiten.

	stark pos.	schw. pos.	fragl.	Kuppe	neg.	Summe
Ulcus molle	1	1			27	29
Andere Genitalaffekt. (fragl. Ulcera und Gonorrhoe)	44	7	8		188	247
Exantheme u. Polyadenitiden	128	13	17	7	362	527

Wie wichtig bei fehlendem Spirochätennachweis die Wassermann-Reaktion zur richtigen Erkennung der Syphilis-Natur eines fraglichen Ulcus venereum ist, geht daraus hervor, daß von den 29 klinisch unzweifelhaften Ulcera mollia nur zwei positiv reagierten, während bei den andern 247 Fällen 57 Mal durch den positiven Wassermann der Verdacht auf Syphilis bestätigt werden konnte.

Beinahe noch wichtiger, ja direkt unentbehrlich, ist die Wassermann-Reaktion in der Dermatologie geworden, wo es bei der außerordentlichen Vielgestaltigkeit der Exantheme bisher in vielen Fällen unmöglich war zu entscheiden, ob es sich um Lues handle oder nicht. Die Wassermann-Reaktion ist hier direkt zum ausschlaggebenden Faktor in vielen Fällen geworden.

Uebrige Organsysteme, Infektions- und Konstitutionskrankheiten.

	stark p.	schwach p.	fragl.	Kuppe	negativ	Summe
Nephritis	5		2		37	44
Lebercirrhose	14	2	3	1	34	54
Lebertumor	7	1	2		21	31
Viscerallues	5	5	2		41	53
Lungen und Mediastinum	6	1	2		38	47
Knochen	39	2	4	1	108	154
Gelenke	3				17	20
perniciös. Anämie	3	1		1	16	21
andere Blutkrankheiten	2		2		28	32

	stark p.	schwach p.	fragl.	Kuppe	negativ	Summe
Pocken					2	2
Malaria	1		1		4	6
Sepsis	1				2	2
Bleivergiftung					3	3
Gangrän					1	1
Diabetes mellit.	2			1	16	19
„ insipidus					3	3
paroxysmale Hämoglobinurie					1	1

Inwieweit bei den hier zusammengestellten Krankheiten in den Fällen mit positivem Wassermann Syphilis wirklich ätiologisch in Betracht kommt, läßt sich nur entscheiden, wenn man das ganze klinische Bild und auch den Erfolg der spezifischen Therapie in Betracht zieht. Von besonderem Interesse ist der Fall von perniziöser Anämie, der mit antisyphilitischer Kur im klinischen Sinne geheilt wurde, freilich ohne daß hiebei die W.-R. negativ wurde (dreimalige Beobachtung). Der Fall ist von *O. Roth* eingehend publiziert worden.

Aus dem Gebiet der *Oto-Laryngologie* gelangten 283 Fälle zur Untersuchung. Eine genauere Spezifizierung war leider mangels genügender Angaben nicht möglich. Meist handelte es sich um Septum- und Gaumensegeldefekte, verdächtige Ulzera, Leukoplakien, Otitis interna u. a. m. Davon reagierten:

stark p.	schwach p.	fragl.	mit Kuppe	negativ	Summe
66	9	6	6	196	283

Ophthalmologie.

	stark p.	schwach p.	fragl.	mit Kuppe	negativ	Summe
Opticus atroph. Neuritis opt.	32 24,4 %	4 3,0 %		2 1,5 %	93 71 %	131
Augenmuskellähmungen	32 39,5 %	7 8,6 %	3 3,7 %		39 48,1 %	81
Chorio retinitis	14 11,6 %	4 3,3 %	3 2,5 %	1 0,8 %	99 81,8 %	121
Iritis und Iridocyclitis	56 18,2 %	3 1,0 %	10 3,3 %	2 0,7 %	236 76,9 %	307
Keratitis	72 48,3 %	8 5,4 %	3 2,0 %		66 44,3 %	149
übrige Augenkrankheiten	4 3,3 %	5 4,1 %	4 3,3 %		109 89,3 %	122

Die obigen Zahlen illustrieren aufs deutlichste die große Rolle der Lues auf dem Gebiete der Augenkrankheiten. Den größten Prozentsatz positiver Reaktionen weisen die Keratitis mit 53,7%, die Augenmuskellähmungen mit 48,1% und die Optikusaffektionen mit 27,4% auf. Bei Keratitis als hereditäres Symptom ist die Reaktion entsprechend den Verhältnissen bei der Heredolues meist sehr stark positiv, während bei den zu den Tabessymptomen gehörigen Augenmuskellähmungen und bei der Optikusatrophie resp. -neuritis die Zahl der schwächer positiven Reaktionen verhältnismäßig größer ist. Bei Chorioretinitis und besonders bei Iritis und Cyclitis hat die Wassermann-Reaktion besonders große Bedeutung für die Differentialdiagnose gegenüber rheumatischen und tuberkulösen Formen.

Geburtshilfe.

	stark p.	schwach p.	fragl.	Kuppe	negativ	Summe
einmal. Abort	34 40,5%	1 1,2%	1 1,2%	1 1,2%	44 55,9%	84
wiederholter Abort	39 23,8%	7 4,3%	9 5,5%		109 66,5%	164

Der Umstand, daß in unserem Material bei einmaligem Abort nur in 41,7% bei habituellem Abort gar nur 28,1% der Fälle positiven Wassermann ergaben, läßt darauf schließen, daß zum mindesten in unserer Gegend der Lues wohl ein zu großer Anteil an der Aetiologie der Aborte beigemessen wird. Inwieweit unter den anderen in Betracht kommenden Faktoren der Kropfnoxe eine ursächliche Rolle beim Abort zuzuschreiben ist, worauf in neuerer Zeit namentlich die österreichischen Kropfforscher *Kutschera* und *Taussig* hinweisen, müssen weitere Untersuchungen erweisen.

Säuglingskrankheiten.

	stark p.	schwach p.	fragl.	Kuppe	negativ	Summe
Atrophien Frühgeburten	2	4	1	3	70	80
Mütter atrophisch, Kinder	3	5	4	1	91	104

Die Lues scheint im allgemeinen bei Frühgeburten und Atrophie der Säuglinge keine sehr große ursächliche Bedeutung zu haben. Inwieweit die schwach positiven Reaktionen typische Wassermann-Reaktionen oder nur unspezifische Hemmungen sind, muß ich dahingestellt sein lassen . Hier ist auch der Ort, auf die große Bedeutung hinzuweisen, die die *Wassermann*'sche Reaktion gewonnen hat, um zu entscheiden, ob eine Frau unbedenklich als *Amme* Verwendung finden kann. *Uhlenhuth* und *Mulzer* konnten mit der Milch latent luetischer Ammen bei Kaninchen Syphilis erzeugen. Diese Frage spielt namentlich im syphilisdurchseuchten Rußland eine eminente Rolle, wie aus dem Zahlenmaterial von *Rabinowitch* ersichtlich ist. Grundsätzlich sollte bei jeder Amme die Wassermann-Reaktion angestellt werden. Umgekehrt sollte aber auch zum Schutze der Ammen eine Untersuchung der Pflegekinder oder von deren Müttern vorgenommen werden. Einer syphilitischen Frau kann ein syphilitisches Kind unbedenklich an die Brust gelegt werden. Bei uns gelangten 113 Ammenkandidatinnen zur Untersuchung, davon reagierten

stark p.	Schwach p.	fragl.	Kuppe	negativ	Summe
5	1	9	1	165	181

Familiäres Verhalten.

Die meisten Autoren teilen die Ansicht *Matzenauer*'s, daß die Mütter kongenital luetischer Föten immer syphiliskrank sind. Die Erfahrungen mit der *Wassermann*'schen Reaktion stützen diese Auffassung in hohem Grade, wenn auch die Reaktion diese Frage nicht, wie man gehofft hat, definitiv entscheiden konnte. Schwer in die Wagschale fällt der Umstand, daß die Mütter luetischer Kinder den gleichen Prozentsatz positiver Reaktion aufweisen wie die latenten Syphilitiker.

Unsere Untersuchungen ergeben folgende Zahlen:

	stark p.	schwach p.	fragl.	negativ	Summe
Vater oder Mutter eines luet. Kindes	44	6	1	23	74
Eltern oder Geschwister haben + Wassermann Kind?	5		1	34	40
Ein Ehegatte hat + Wassermann der andere?	32	6	2	72	112

Unser Material ist leider wegen der zu geringen Zahl einerseits, wegen ungenügender anamnestischer Angaben anderseits nicht geeignet, eigene Schlüsse in Fragen der Heredität ziehen zu lassen. Es zeigt sich, daß durchaus nicht alle Familienmitglieder eines Syphilitikers infiziert zu sein brauchen. Wenn auch ein Teil der negativ reagierenden Fälle latent luetisch sein mag, so ist doch wahrscheinlich ein erheblicher Teil frei von Lues. Die Erklärung hiefür liegt darin, daß die Syphilis in der Latenz und auch bis zu einem gewissen Grad im Tertiärstadium sehr wenig infektiös ist.

Im ganzen gelangten im Hygiene-Institut bis Ende Mai 1914 zur Untersuchung 10193 Fälle. Davon reagierten

stark positiv	2712	26,7%
schwach positiv	716	7,0%
fraglich	282	2,8%
mit Kuppe	229	2,2%
negativ	6254	61,4%
Summe	10193	

Die Bedeutung der Wassermann-Reaktion für Prognose und Therapie.

Nicht nur zur Diagnose und zur ätiologischen Aufklärung der verschiedenen Krankheitsbilder ist die Wassermann-Reaktion von ausschlaggebender Bedeutung geworden. Schon früh wurde die Beobachtung gemacht, daß sie bei behandelten Luetikern schwächere Ausschläge gab und im Verlauf der weiteren Behandlung negativ wurde. Wenn nun auch negative Reaktion lange nicht in allen Fällen Heilung bedeutet, so wird doch auf der anderen Seite nach der übereinstimmenden Erfahrung aller Autoren heute positive Reaktion als ein Symptom bestehender, wenn auch oft latenter Syphilis aufgefaßt. Daraus ergibt sich als ideales Endziel jeder Behandlung dauernd negative Reaktion. Ich sage ausdrücklich *dauernd* negative Reaktion, da einmalige negative Reaktion prognostisch gar nichts besagt und wie im Abschnitt über latente Lues ausgeführt, häufig in positive Reaktion umschlägt. Oft erfolgt gleichzeitig ein neuer Ausbruch manifester Lues oder, wenn nicht sofort spezifische Behandlung einsetzt, so folgt ihm ein Rezidiv innert wenigen Wochen auf dem Fuße nach. *Erst im Verlauf von Jahren wiederholt geprüfter negativer Ausfall läßt uns mit zunehmender, aber doch nie absoluter Sicherheit Heilung annehmen.* Rezidive nach länger wie

zwei Jahre andauernder negativer Reaktion gehören zu den seltensten Ausnahmen. Weiterhin aber gibt uns heute die Reaktion, ganz besonders wenn sie nach irgend einer Methode quantitativ ausgeführt wird, sehr brauchbare Auskunft über den Effekt der Therapie *(Sormani, Lesser)*. In den ersten Jahren labiler, schon in den ersten Wochen nach Beendigung einer spezifischen Kur bemerkbar, ist die Reaktion in der Spätlatenz und mehr noch im tertiären Stadium und bei kongenitaler Syphilis viel schwerer beeinflußbar. Ein Effekt im Sinne einer Abschwächung oder des Negativwerdens macht sich hier erst nach acht bis zwölf Wochen geltend. Bleibt unter spezifischer Behandlung eine Reaktion an Intensität gleich, so ist ein Wechsel in der Art der Behandlung (anderes Hg-Präparat, Inunktionskur etc.) indiziert. Verschiedene Autoren machten die scheinbar paradoxe Beobachtung, daß im Verlaufe der Behandlung die Reaktion verstärkt oder eine negative Reaktion positiv wurde. *Gennerich* deutet dieses Phänomen dahin, daß durch die Behandlung analog der *Herxheimer*'schen Reaktion durch den Reiz des Mittels, z. B. einer Salvarsaninjektion ein bestehender Herd aktiviert werde. Bei dem hierbei zustande kommenden vermehrten Zerfall kranken Gewebes (Lymphozyten) komme es vorübergehend zu Anreicherung von Reaginen im Blut. *Gennerich* empfiehlt direkt Salvarsan bei latenten Syphilitikern mit negativer Reaktion provokatorisch einzuspritzen. Umschlag in positive Reaktion erweist noch latente aktive Spirochätenherde und ergibt die Indikation zur weiteren spezifischen Behandlung. Bleibt ein positiver Umschlag aus, so sei die Syphilis geheilt. Die provokatorische Injektion soll ein Jahr nach der letzten Behandlung vorgenommen werden. Inwieweit dieser prognostische Schluß richtig ist, kann erst die Beobachtung der entsprechenden Fälle im Verlauf der nächsten Jahre erweisen.

Im nachfolgenden habe ich die bei uns wiederholt zur Untersuchung gelangten Fälle zusammengestellt. Bis zu welchem Grade sich die Quantität und Qualität der Behandlung beim Ausfall der Reaktion geltend macht, kann dabei mangels eigener klinischer Beobachtung und genauer Angaben nicht beurteilt werden. Die Fälle wurden in fünf Gruppen eingeteilt.

a) dauernd stark positive Reaktion,

b) dauernd negative Reaktion,

c) nach negativer Reaktion bei der letzten Beobachtung wieder positiv geworden,

d) im Verlauf der Beobachtung von stark zu schwach positiv geworden, oder stationär schwach positiv geblieben,

e) früher positiv, bei der letzten Beobachtung negativ.

Unter *Frühfällen* sind im folgenden Fälle verstanden, deren Infektion spätestens drei Jahre vor der erstmaligen Untersuchung erfolgt war.

Unter *alten Fällen* verstehen wir Fälle, deren Infektion länger wie drei Jahre vor die erstmalige Untersuchung zurückdatiert wird.

a) *Dauernd stark positive Reaktion.*

Zum Studium über den unmittelbaren Einfluß der Behandlung auf die Reaktion — ein Teil davon entfällt auf die Zeit der Einführung der Salvarsan-

therapie gelangten innert vier bis acht Wochen zweimal zur Untersuchung 17 Fälle. Davon sind

Frühfälle	4
alte Fälle	8
ohne Angabe des Infektionstermins	5

65 Fälle wurden innert acht und mehr Wochen wiederholt untersucht:

Frühfälle	12
alte Fälle	41
(darunter Spätlatenz, Lues III und Lues hered. tarda)	
ohne Angaben	12

davon wurden beobachtet

	Frühfälle	Spätfälle	ohne Angaben
6—12 Monate	3	5	2
12—24 „	1	6[1])	
25 „		1 (L. hered.)	1

Im ganzen blieben 82 Fälle bei wiederholter Untersuchung stark positiv. Auffallend ist der große Anteil der Spätfälle in dem über ein halbes Jahr wiederholt untersuchten Material.

b) *Bei wiederholter Prüfung dauernd negative Reaktionen.*

Zur Sicherung der Diagnose, da einmaliger negativer Wassermann nicht beweisend ist, kamen innert vier bis acht Wochen neun Fälle zweimal zur Untersuchung: einmal fragliche Paralyse, einmal „Anämie", einmal Keratitis parenchymatosa, zweimal Lues (?), zweimal Primäraffekt (?), zweimal Ulcus molle.

Aus dem gleichen Grund innert 2—14½ Monaten wurden wiederholt untersucht sechs Fälle von Lues (?) und ein Fall von IV. venerischer Krankheit, letzterer beschrieben von Dr. *Tièche*. Von Patienten mit sicherer Lues-Anamnese reagierten dauernd negativ

Frühfälle	36
Spätfälle	27
Ohne Angabe	30

Davon standen in serologischer Beobachtung

	Frühfälle	Spätfälle	ohne Angaben
6 Monate bis 1 Jahr	9	15	16
1—2 Jahre	12	5	5
über 2 Jahre	4	2	

Im ganzen gelangten mit dauernd negativem Ausfall der Reaktion wiederholt zur Prüfung 102 Fälle. Bei den Patienten mit sicherer Lues-Anamnese handelte es sich, soweit das aus den Angaben zu ersehen war, um stark meist mit Quecksilber und Salvarsan behandelte Fälle. In dem Ueberwiegen der Frühfälle bei den länger wie ein Jahr kontrollierten Patienten macht sich die ver-

[1]) 3 Fälle Lues heredit. tarda
1 Fall Infekt. vor 6 Jahren
1 „ „ „ 18 „

hältnismäßig bessere Prognose der früh und stark behandelten Patienten geltend. Weitere Schlüsse zu ziehen erlaubt das kleine Zahlenmaterial nicht. Hinzugefügt sei, daß der eine der über zwei Jahre beobachteten Frühfälle einen Arzt mit extragenital zugezogener Infektion betrifft. Er wurde ein Jahr mit Quecksilber und zwei Jahre mit Quecksilber und Salvarsan lege artis behandelt. Die im Verlaufe von 25½ Monaten fünfmal in etwa halbjährigen Intervallen vorgenommene Wassermann-Reaktion war jedesmal negativ.

c) *Nach erstmaliger oder im Verlauf der Behandlung aufgetretener negativer Reaktion in positive Reaktion bei der letzten Beobachtung umgeschlagen.*

In drei Fällen von Primäraffekt war einmal 14 Tage, einmal drei Wochen post infectionem, einmal ohne Angabe die Reaktion noch negativ, vier Wochen später positiv. Bei den anderen Beobachtungen handelte es sich um

Frühfälle	19
Spätfälle	5
ohne Angabe	5

Davon standen in Beobachtung

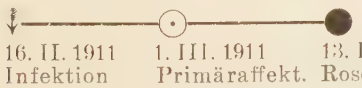
	Frühfälle	Spätfälle	ohne Angaben
6 Monate bis 1 Jahr	2	2	2
1—2 Jahre	2	3	
über 2 Jahre	4		1

Der Umschlag in positive Reaktion war, soviel aus unserem Material ersichtlich ist, spätestens 9½ Monate nach der erstmals negativen Reaktion erfolgt. Dreimal traten gleichzeitig mit positivem Wassermann manifeste Symptome auf. In einem Fall war die Reaktion 13, in einem anderen Fall gar 28 Monate nach negativem Ausfall wieder positiv. Es war aber in beiden Fällen in der Zwischenzeit keine Prüfung vorgenommen worden, so daß man nicht beurteilen kann, ob der Umschlag nicht bedeutend früher erfolgt war. Beide Patienten boten übrigens neben dem positiven Wassermann keinerlei Symptome von aktiver Lues.

Betrachten wir die Zusammenstellung der länger beobachteten Fälle, so zeigt sich ein charakteristisches Ueberwiegen der Spätfälle. In der Spätlatenz ist die Krankheit, d. h. in diesem Zusammenhang die positive Wassermann-Reaktion erheblich schwieriger dauernd im günstigen Sinne zu beeinflussen.

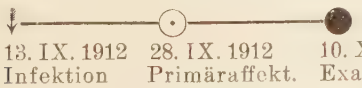
Beispiele zu einem Umschlag zu positiver Reaktion.

Nr. 1892.

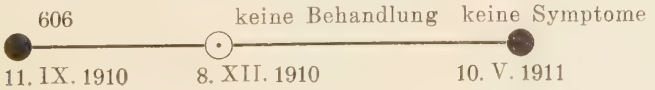


● = stark positive W.-R.
◐ = schwach posit. W.-R.
⊙ = negative W.-R.

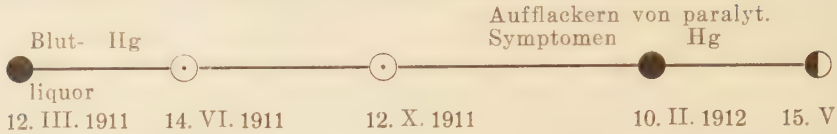
Nr. 5032.



Nr. 2124: Lues latens. Infekion 1910.



Nr. 5932: Verdacht auf Paralyse. Infektion 1906. Hg-Behandlung.



Nr. 1892 und 5032 zeigen übereinstimmend zwei Wochen nach der Infektion Primäraffekt bei negativer Reaktion. Nach vier Wochen Ausbruch des Exanthems, gleichzeitig ist die Reaktion stark positiv.

Nr. 2124 ergibt bei Aussetzen der Behandlung nach erstmaliger negativer Reaktion Rückschlag zu stark positivem Ausfall, ohne klinische Symptome.

Nr. 5932, Paralyse, nach Quecksilber negativer Wassermann. Mit Wiederaufflackern von paralytischen Symptomen in die Reaktion wieder positiv.

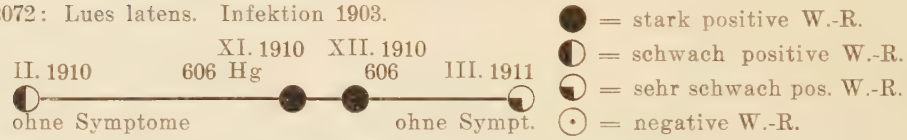
d) *Fälle, die dauernd schwach positiv reagierten, und Fälle, die eine Abschwächung von starkem zu schwachem positivem Ausfall aufweisen.*

Es handelt sich hiebei um

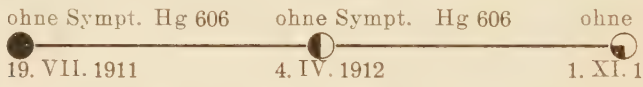
Frühfälle	24
Spätfälle	25
Ohne Angaben	11

Beispiele zu der Abschwächung der Reaktion.

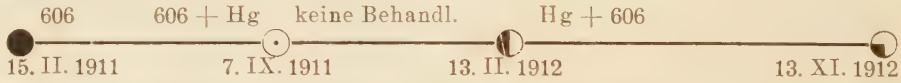
Nr. 2072: Lues latens. Infektion 1903.



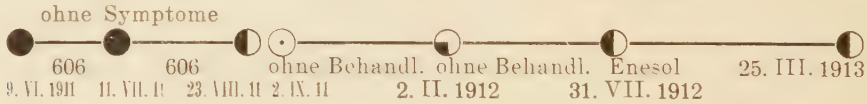
Nr. 5466: Lues latens. Infektion 1909.



Nr. 5642: Lues latens. Infektion 1909.



Nr. 6612: Lues latens. Infektion 1908 bis 1910. Hg-Behandlung.



Nr. 2072 zeigt vorübergehende Verstärkung der Reaktion. 3½ Monate nach der letzten Salvarsanbehandlung ist die Reaktion sehr stark abgeschwächt.

Nr. 5466 zeigt unter Hg-Salvarsanbehandlung gleichmäßiges Schwächerwerden der Reaktion.

Nr. 5642: Aussetzen der Behandlung nach einmaliger negativer Wassermann-Reaktion zieht Rückschlag zu schwach positiver Reaktion nach sich.

Nr. 6612: Auf zweimalige Salvarsaninjektion wird die Reaktion innert sechs Wochen negativ. Nach Aussetzen der Behandlung Rückschlag zu schwach positiver Reaktion, die auf wenig wirksame Enesolkur nicht weicht.

e) *Fälle, die im Verlauf der Behandlung mehrmals untersucht wurden und nach anfänglich positiver Reaktion bei der letzten Untersuchung negativ reagierten.*

Hierher gehören:

Frühfälle	61
Spätfälle	32
ohne Angabe	24

Davon waren beobachtet:

	Frühfälle	Spätfälle	ohne Angaben
6 Monate bis 1 Jahr	17	10	2
1—2 Jahre	18	13	10
2 und mehr Jahre	5	3	3

In 51 Fällen ließ sich der Verlauf in 3—6maliger Untersuchung eines und desselben Falles verfolgen.

Gleichmäßige Abnahme in der Intensität wiesen auf bei einer Beobachtungszeit von:

6 Monaten bis 1 Jahr	19
1—2 Jahren	20
über 2 Jahren	4

Vorübergehenden Rückschlag zu stärkerem Ausfall während der Beobachtung zeigten:

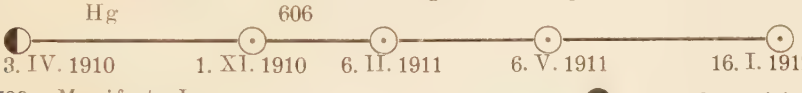
innert 6 Monaten bis 1 Jahr	1
„ 1—2 Jahren	4
„ mehr als 2 Jahren	3

Von diesen Fällen reagierten 4 seit 1½ Jahren dauernd negativ.

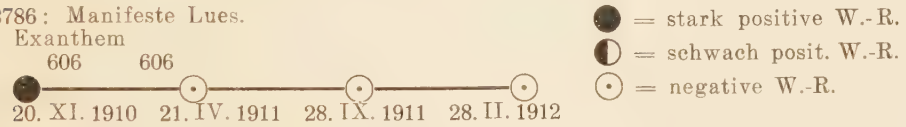
Auch in dieser letzten Zusammenstellung zeigt sich die günstigere prognostische Stellung der Frühfälle, insofern wir in Erinnerung an die früheren Auseinandersetzungen über diese Frage, heute schon berechtigt sind, aus der *Wassermann*'schen Reaktion überhaupt prognostische Schlüsse zu ziehen.

Beispiele zu einigen negativ gewordenen Reaktionen.

Nr. 3315: Lues latens. Infektion 1906. Hg-Behandlung.

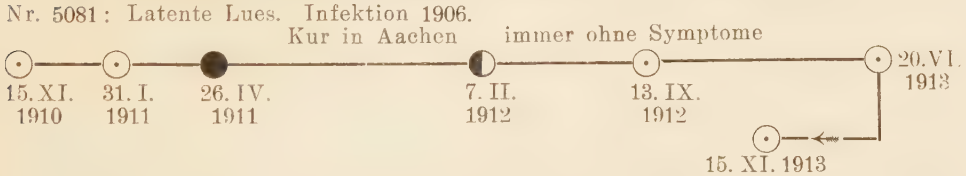


Nr. 3786: Manifeste Lues.



Nr. 4836: Manifeste Lues II. Infektion 1909.

Nr. 5081: Latente Lues. Infektion 1906.



Nr. 3315 wird auch bei negativ gewordenem Wassermann weiterbehandelt. Die Wassermann-Reaktion bleibt negativ.

Nr. 3786: Mit manifesten Symptomen bekommt auf kräftige Salvarsankur in fünfmonatlichen Intervallen kontrolliert negative Reaktion.

Bei Nr. 4836 zeigt sich das Schwächerwerden der Reaktion unter Salvarsanbehandlung mit Hg kombiniert, die auch nach negativer Reaktion fortgesetzt wird. Resultat: 1⅓ Jahre negativer Wassermann.

Nr. 5081 zeigt ein Rezidiv im April 1911. Hierauf energische Behandlung und Kur in Aachen: Wassermann-Reaktion negativ. Nach einmaliger schwach positiver Reaktion bleibt unter chronisch intermittierender Behandlung die Reaktion negativ.

In nachfolgender Tabelle seien alle wiederholt beobachteten Fälle nochmals, nach dem Infektionsdatum gruppiert, zusammengestellt.

Einfluß des Alters der Infektion auf den Ausfall der Reaktion bei behandelter Lues.

a) Frühfälle:

	bleibend negativ	negativ geworden	Abschwächung der Reaktion oder dauernd schwach positiv	Rückschlag zur positiven Reaktion	bleibend positiv	Summe
Zahl der Fälle überhaupt	36	61	24	19	12	152
Beobachtung						
½—1 Jahr	9	17	6	2	3	37
1—2 Jahre	12	18	3	2	1	36
über 2 Jahre	4	5	2	4	—	15
b) Spätfälle:						
Zahl der Fälle überhaupt	27	32	25	5	41	130
Beobachtung						
½—1 Jahr	15	10	5	2	5	37
1—2 Jahre	5	13	6	3	6	33
über 2 Jahre	2	3	1	—	1	7
c) Fälle ohne Angabe des Infektionsdatums.						
Zahl der Fälle überhaupt	30	24	11	5	12	82
Beobachtung						
½—1 Jahr	16	2	5	2	2	27
1—2 Jahre	5	10	2	—	—	17
über 2 Jahre	—	3	—	1	1	5
	93	117	60	29	65	364

Aus der Tabelle ergibt sich:

1. Unter dem Einfluß der spezifischen Therapie gelingt es in der Mehrzahl der Fälle, eine *negative Wassermann-Reaktion* oder zum mindesten eine Abschwächung ihrer Intensität zu erzielen.

2. Fälle mit *frischer Infektion* (nicht weiter wie drei Jahre vom Zeitpunkt der ersten Untersuchung zurückliegend) sind durch die spezifische Behandlung leichter beeinflußbar im Sinne einer Abschwächung oder des Negativ-Werdens der Reaktion.

3. Ein gewisser Prozentsatz der Fälle zeigt sich refraktär. Insbesondere ist ein Umschlag von positiver zu negativer Reaktion bei den *Spätfällen*, d. h. Fällen, deren Infektion länger wie drei Jahre zurückliegt, schwieriger zu erreichen.

4. Die Reaktion zeigt Neigung zu Rückschlägen vom negativen zum positiven Ausfall.

Literatur:

Bitter, M. m. W. 1913. — *Froesch*, M. m. W. 1913. — *Friedemann* und *Rozenblath* Zeitschr. f. Immun. Forsch. — *Denecke*, D. m. W. 1913. — *v. Gierke*, D. m. W. 1913. — *Hirschfeld* und *Klinger*, Zschr. f. Immun. Forsch., Bd. 20. — *Lade*, M. m. W. 1912. — *Derselbe*, D. m. W. 1913. — *Levaditti, Marie* und *Barchowski*, Ann. Part., Bd. 27, 1913. — *Lieber*, Arch. f. Hyg. Bd. 78. — *Fr. Meyer*, Charité Ann. 1912. — *Prausnitz* und *Stern*, Corr.-Bl. f. Bakt. O., Bd. 69. — *Peneke*, Zschr. f. Immun. Forsch., Bd. 18. — *Rominger*, M. m. W. 1913. — *Seiffert* und *Rasp*, Arch. f. Hyg., Bd. 79. — *Neue*, D. m. W. 1913. — *C. Stern*, D. m. W. 1913. — *Stiner*, Zschr. f. Immun. Forsch., Bd. 18. — *Taußig*, Kropf und Kretinismus. 1912. — *Tièche*, Corr.-Bl. f. Schw. Aerzte 1913.

Uebrige Literatur in:

Bruck, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt 1911.

Harald Boas, Die Wassermann'sche Reaktion 1911.

R. Müller, Die Serodiagnose der Syphilis 1913.

Wassermann und *Lange*, im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, von *Kolle* nnd *Wassermann*. 1913.